



Ministero della Salute

age.n.a.s.  AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI



Adapted HTA REPORT*

Screening per il tumore del polmone.

*Adattato da: "Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3".

July 2014

Nota

Tutte le figure e le tabelle riportate nel presente documento in lingua inglese sono fedelmente tratte da: Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3

Questo report deve essere citato come: Paone S, Amicosante M, Jefferson T, Cerbo M. – Agenas - Report Adaptation – Screening per il tumore del polmone, Luglio 2014.

Autori

Paone Simona, Amicosante Anna Maria Vincenza, Cerbo Marina (revisione generale), Tom Jefferson.

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Area funzionale ISS (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma (Italia).

Autore di riferimento

Simona Paone (paone@agenas.it)

Revisori Esterni

Maurizio Infante – Humanitas, Milano.

Sabrina Nardi - Vice coordinatore nazionale del Tribunale per i diritti del malato di Cittadinanzattiva.

Ricerche bibliografiche

Patrizia Brigoni, Agenas - Area ISS (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma

Dichiarazione del conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Indice

Prefazione	5
Sommario	6
Executive summary	8
1. Introduzione	10
2. Descrizione della metodologia di adattamento.....	11
3. Obiettivi dell'adattamento	12
4. Valutazione dell'efficacia del programma di screening – Fase 1.....	13
4.1 Documento oggetto di adattamento	13
4.1.1 Materiali e metodi Manser 2013	13
4.1.2 Risultati revisione sistematica Manser 2013	14
4.1.3 Conclusioni revisione Manser 2013	26
4.2 Aggiornamento della revisione sistematica Manser 2013	27
4.2.1 Materiali e metodi.....	27
4.2.2 Risultati dell'aggiornamento	27
5. Caratteristiche del contesto italiano - Fase 2.	28
5.1 Epidemiologia del cancro del polmone	28
5.1.1 Caratteristiche generali e trend temporali.....	28
5.1.2 Distribuzione geografica	32
5.2 Contesto organizzativo.....	36
5.2.1 Indagine conoscitiva sui programmi di screening regionali.....	36
5.2.2 Valutazione dei trial clinici italiani.....	38
5.2 Aspetti economici dei trial italiani	47
6. Conclusioni	49
7. Discussione	51
8. Conclusioni	53
Bibliografia	54
Appendice 1 -Caratteristica degli studi inclusi (da report originale).....	55
Appendice 2 : Caratteristiche trial in corso (da report originale)	68
Appendice 3 - Lista studi esclusi.....	71
Appendice 4 - Scheda rilevazione indagine conoscitiva (referenti regionali programmi di screening)	72
Appendice 5 - Scheda rilevazione indagine conoscitiva (trial italiani)	74

Prefazione

Anche quest'anno Agenas ha prodotto, nell'ambito del VI Accordo di collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute, documenti di adattamento. L'adattamento è un processo finalizzato ad utilizzare le informazioni contenute in un documento di sintesi delle evidenze già pubblicato e di buona qualità, indirizzando così l'impiego delle risorse soprattutto nello sviluppo degli ambiti di valutazioni più caratterizzanti il contesto nazionale. Tale processo parte dall'identificazione di aree di interesse rilevanti per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che devono essere sottoposte a valutazione.

A tal proposito, il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 riconosce la diagnosi precoce del tumore al polmone come attività primaria nel campo della prevenzione e incentiva il monitoraggio delle prove di efficacia di programmi di screening su di esso.

Agenas ha identificato nella revisione sistematica Cochrane Manser 2013 il documento oggetto di adattamento. A partire dalle informazioni contenute nella revisione Cochrane, l'obiettivo principale dell'adattamento è stato la valutazione delle strategie di screening per il tumore del polmone potenzialmente di interesse per il contesto italiano.

La revisione Cochrane ha fornito informazioni sull'efficacia di utilizzo dei programmi di screening per la diagnosi precoce del tumore al polmone, mentre l'analisi di contesto ha descritto le esperienze attualmente in corso in Italia.

Tutte le esperienze individuate evidenziano un'attenzione rilevante sulle prove di efficacia dei programmi di screening a cui non corrisponde una proporzionale considerazione degli aspetti economici.

Sommario

Introduzione

I programmi di screening sono interventi di prevenzione secondaria relativi ad alcune patologie per le quali la diagnosi precoce rappresenta un momento cruciale per l'intero percorso del paziente. La messa a punto e l'attivazione di programmi di screening è subordinata alle prove di efficacia dei medesimi in termini di riduzione della mortalità per le patologie indagate in fase precoce. Tre sono, attualmente, i programmi di screening oncologici basati su prove di efficacia: cancro della mammella, cancro della cervice uterina, cancro del colon retto. L'opportunità dell'attivazione di programmi di screening emerge anche per altre neoplasie, tra le quali il carcinoma polmonare. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (27% del totale dei morti oncologici) e la terza causa per le donne (11% del totale delle morti). In Italia non sono note le strategie locali relative ai programmi di screening per il carcinoma polmonare. Il nostro report di adattamento si basa sulle prove di efficacia, dei programmi di screening del carcinoma polmonare, fornite dalla revisione Cochrane di Manser et al 2013.

Obiettivi

Obiettivo dell'adattamento è la valutazione delle strategie di screening per il tumore del polmone potenzialmente di interesse per il contesto italiano. In particolare, sono state valutate le strategie di screening per il tumore al polmone riportate nel documento Manser 2013; le prove di efficacia degli screening per la riduzione della mortalità a 5 anni; le esperienze italiane di screening; i possibili modelli di screening di interesse per il contesto italiano.

Metodi

Il processo di adattamento ha seguito due fasi. La prima fase di valutazione dell'efficacia del programma di screening e l'altra incentrata sulle informazioni caratterizzanti il contesto italiano.

Nella prima fase, incentrata sulla revisione Cochrane Manser 2013, sono state effettuate:

1. lettura della revisione originale;
2. sintesi dei principali risultati (in lingua italiana) e sintesi tabellare (lingua originale);
3. aggiornamento della revisione sistematica Manser 2013.

La seconda fase ha invece riguardato:

1. l'analisi dei dati epidemiologici italiani riguardanti il tumore del polmone;
2. l'identificazione degli studi controllati randomizzati (Randomized Control Trial – RCT) condotti in Italia;
3. l'identificazione di programmi o iniziative di screening a livello regionale/locale;
4. l'analisi e sintesi delle informazioni ottenute.

Risultati

L'aggiornamento della revisione sistematica non ha prodotto risultati differenti rispetto alle conclusioni già riportate nella revisione Manser 2013. L'utilizzo della Tomografia computerizzata (CT) a basso dosaggio è associato ad una riduzione della mortalità, ma è supportato solo dai risultati di un unico grande studio in una popolazione ad alto rischio (fumatori o ex fumatori di età compresa tra i 55-74 anni con una storia di fumo pari a 30 pacchi/annuo).

Sono stati identificati tre trial nel nostro paese e le iniziative locali si sviluppano tutte nell'ambito di percorsi di ricerca (studi osservazionali). Nessun programma valutato ha prodotto risultati in termini di costo dello screening.

I risultati a cui siamo giunti mediante aggiornamento della revisione sistematica di Manser 2013 e l'analisi del contesto italiano sembrano confermare che non sono al momento possibili programmi di screening se non all'interno di studi clinici robusti.

Executive summary

Introduction

Screening programs are secondary prevention activities related to those diseases for which early diagnosis is important for the whole patient pathway. Mortality decrease is the principal aim for the development and implementation of screening programs. To date, in Italy there are three national screening programs: breast cancer, cervical cancer and colorectal cancer. The opportunity of the implementation of screening programs occurs also for other tumors, including lung cancer. Lung cancer is the leading cause of cancer death in males (27% of all cancer deaths) and the third leading cause for women (11% of total deaths). At the present time, in Italy, the local strategies for lung cancer screening are unknown. Our adapted report is based on evidence of effectiveness of screening for lung cancer, provided by the Cochrane review of Manser et al 2013.

Objectives

The objective of this report was the assessment of screening activities for lung cancer early detection of potential interest to the Italian setting.

We evaluated the screening strategy reported in the Cochrane review of Manser 2013; the evidence of the effectiveness in terms of mortality reduction; the experience of screening activities in the Italian setting; the potential model of screening for the Italian context.

Methods

We performed two phases for the adaptation. The first was the evaluation of screening effectiveness. The second was the collection of data and information in the Italian context.

In the first phase we read the Cochrane review (Manser 2013), synthesised its main results (in Italian) and original table reporting and we conducted evidence searches to look for updates.

The second phase consisted in the analysis of the Italian epidemiologic data for lung cancer, identification of any Italian RCTs, identification of regional screening activities and analysis and synthesis of data retrieved.

Results

Our research found no relevant additional results to the original Cochrane review findings. Annual low dose CT was associated with a reduction in lung cancer mortality but those findings are

supported by only one large study in high risk population (aged 55 to 74 years with 30 pack-years or more of smoking).

We identified three trials carried out in Italy whilst the regional screening activities are performed in research setting. None of the evaluated programs produced results in terms of screening costs.

Our results by updating of Cochrane review and context analysis seem to confirm that lung cancer screening activities are currently appropriate only in robust RCTs.

1. Introduzione

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce lo screening come offerta gratuita e attiva, alla popolazione a rischio per età, di pratiche che si sono dimostrate in grado di incidere in modo significativo sulla storia naturale della malattia (riduzione di morbilità e mortalità), mantenendo un rapporto conveniente tra i costi (economici, psicologici, sociali) e i benefici [Wilson, 1968]. I programmi di screening sono, pertanto, interventi di prevenzione secondaria relativi ad alcune patologie per le quali la diagnosi precoce rappresenta un momento cruciale per l'intero percorso del paziente. La messa a punto e l'attivazione di programmi di screening è subordinata alle prove di efficacia dei medesimi in termini di riduzione della mortalità per le patologie indagate in fase precoce. Tre sono, attualmente, i programmi di screening oncologici basati su prove di efficacia: cancro della mammella, cancro della cervice uterina, cancro del colon retto.

Tuttavia, l'opportunità dell'attivazione di programmi di screening emerge anche per altre neoplasie, tra le quali il carcinoma polmonare, che rappresenta una delle principali cause di morte per entrambi i sessi.

Nel 2013 sono state stimate 38.200 nuove diagnosi di tumore del polmone in Italia. Esse rappresentano il 10,4% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale (maschi 13,5% e femmine 6,7%). Il previsto invecchiamento della popolazione dovrebbe comportare una stima di nuovi casi pari a 45.200 nel 2020 e 52.200 nel 2030. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (27% del totale dei morti oncologici) e la terza causa per le donne (11% del totale delle morti). Gli andamenti temporali mostrano un decremento nei maschi ed un costante aumento nelle donne. La percentuale di soggetti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi, si attesta intorno al 12% negli uomini e il 16% nelle donne. [AIOM-CCM-AIRTUM]. La messa a punto di strategie di screening passa ovviamente attraverso le tecnologie utili alla diagnosi precoce che, per il tumore al polmone, sono rappresentate dall'esame dell'espettorato, la radiografia del torace e la TC a basso dosaggio¹.

Attualmente in Italia sono attivi a livello nazionale solo tre programmi di screening (cervice uterina, mammella e cancro del colon retto), mentre non sono note le strategie locali relative ai programmi di screening per il carcinoma polmonare.

Tuttavia, il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 (Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-18 è in fase di approvazione) identifica la diagnosi precoce del tumore al polmone come attività primaria nel campo della prevenzione e incentiva il monitoraggio delle prove di efficacia di programmi di screening su di esso.

¹ Non esiste una definizione quantitativa di basso dosaggio. I parametri che generano il fascio, e quindi determinano la dose al paziente, mutano con l'innovazione tecnologica che (in accordo con i principi radioprotezionistici di ottimizzazione della dose) cerca di dare al paziente livelli di dose sempre più bassi [Bankier AA, 2013].

2. Descrizione della metodologia di adattamento

Questo documento nasce dalla sperimentazione di una metodologia di adattamento [Jefferson T, 2013] di una revisione sistematica, in lingua inglese, alla realtà italiana. Lo strumento di supporto individuato per l'adattamento è stato l'Adaptation Toolkit [EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary: Version 5, October 2011] sviluppato dal Work Package 5 di EUnetHTA nel 2011. Lo Speedy sifting, parte dell'Adaptation Toolkit, è uno strumento che consente un'analisi rapida di un report di Health Technology Assessment (HTA) pubblicato per valutarne la rilevanza ai fini dell'adattamento ed è stato utilizzato come supporto nella scelta del documento da adattare. Successivamente, utilizzando la parte principale dell'Adaptation Toolkit, sono stati valutati i contenuti del report secondo criteri di rilevanza, affidabilità e trasferibilità proposti nella parte principale. Il documento, posto alla nostra attenzione, è stato la revisione sistematica pubblicata dalla Cochrane Collaboration nel 2013 "Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3". Di qui in poi denominato Manser 2013. La revisione Manser 2013 è il terzo aggiornamento della prima versione pubblicata nel 1999 [Manser, 1999; Manser 2004; Manser 2010].

Obiettivo della revisione sistematica era la valutazione dei risultati desumibili dalla letteratura pubblicata riguardante la capacità delle differenti strategie di screening per la diagnosi di cancro al polmone (TC a basso dosaggio, radiografia del torace, esame dell'espettorato) di ridurre la mortalità di soggetti considerati ad alto rischio di contrarre tale tipologia il tumore.

Partendo da una revisione sistematica il dominio a nostra disposizione era solo quello di efficacia. Dovendo procedere ad una attività di adattamento nel contesto italiano abbiamo aggiunto le informazioni provenienti dal contesto italiano, ossia i trial ad oggi in corso nel nostro paese.

In particolare il processo di adattamento ha seguito due fasi. La prima fase di valutazione dell'efficacia del programma di screening e l'altra incentrata sulle informazioni caratterizzanti il contesto italiano.

Nella prima fase, incentrata sulla revisione sistematica Manser 2013, sono state effettuate:

4. lettura della revisione originale;
5. sintesi dei principali risultati (in lingua italiana) e sintesi tabellare (lingua originale);
6. aggiornamento della revisione sistematica Manser 2013.

La seconda fase ha invece riguardato:

5. l'analisi dei dati epidemiologici italiani riguardanti il tumore del polmone;
6. l'identificazione degli studi RCT condotti in Italia;
7. l'identificazione di programmi o iniziative di screening a livello regionale/locale;
8. l'analisi e sintesi delle informazioni ottenute.

3. Obiettivi dell'adattamento

A partire dalla revisione sistematica Manser 2013 oggetto di adattamento, obiettivo del report è stato la valutazione delle strategie di screening per il tumore del polmone adattabili nel contesto italiano. In particolare:

- Quali sono le strategie di screening per il tumore al polmone?
- Quali sono le prove di efficacia degli screening per la riduzione della mortalità a 5 anni?
- Quali sono le esperienze italiane di screening?
- Quali sono i possibili modelli di screening in Italia?

4. Valutazione dell'efficacia del programma di screening – Fase 1.

4.1 Documento oggetto di adattamento

4.1.1 Materiali e metodi Manser 2013

Obiettivo della revisione sistematica Manser 2013

Obiettivo della revisione sistematica è la valutazione dei risultati riportati nella letteratura pubblicata riguardante la capacità delle differenti strategie di screening per la diagnosi di cancro al polmone (TC a basso dosaggio, radiografia del torace, esame dell'espettorato) di ridurre la mortalità.

Ricerca e tipologia degli studi

La ricerca degli studi pubblicati è stata effettuata (ultimo aggiornamento maggio 2012) sulle banche dati Medline, Embase e Cochrane Library.

Gli studi considerati nella revisione Manser 2013 sono i trial randomizzati controllati e i trial controllati. Le modalità di randomizzazione incluse sono state quelle a blocchi, cluster o singole. Sono stati esclusi gli studi non randomizzati, gli studi che non riportavano dati di mortalità tra gli outcome e studi con follow up inferiore a 5 anni.

Gli studi individuati sono stati analizzati dagli autori valutando anche le diverse tipologie di rischio di bias tramite lo strumento messo a punto dalla Cochrane Collaboration [Higgins 2011].

Partecipanti

La popolazione di riferimento è rappresentata da tutti i soggetti adulti con qualsiasi pregressa condizione clinica, uomini e donne, fumatori, non fumatori ed ex fumatori.

Intervento

Le strategie di screening indagate sono quelle che utilizzano, quale strumento diagnostico, la radiografia del torace, la tomografia computerizzata (TC) a basso dosaggio e l'esame dell'espettorato.

Tipi di outcome

Outcome primario è rappresentato dalla mortalità per causa di morte.

Ulteriori outcome considerati sono rappresentati da:

- Compliance allo screening e al follow up;
- Incidenza;
- Sopravvivenza a 5 anni;

- Stadiazione alla diagnosi;
- Tasso di resezione;
- Morte post-operatoria;
- Danni dovuti allo screening compresi gli eventi avversi derivanti da ulteriori test diagnostici effettuati dai soggetti positivi al test iniziale;
- Costi;
- Mortalità per tutte le cause;
- Qualità della vita.

4.1.2 Risultati revisione sistematica Manser 2013

Di seguito viene riportata una sintesi della revisione sistematica Manser 2013 con i principali risultati emersi e attenendosi fedelmente agli outcome e risultati individuati dagli autori.

Descrizione degli studi

Le pubblicazioni incluse dagli autori nella revisione sistematica, dalla prima revisione (Manser 1999) all'ultimo aggiornamento (Manser 2013), fanno riferimento a nove studi clinici ognuno dei quali ha prodotto più di una pubblicazione scientifica. Gli autori hanno quindi analizzato e riportato le sintesi delle informazioni per studio clinico e non per pubblicazione scientifica. I nove studi clinici inclusi sono:

- Czech study (Cecoslovacchia);
- Erfurt County study (Germania);
- Johns Hopkins Study (USA);
- Kaiser Foundation Study (USA);
- Mayo Lung Project (USA);
- Mem Sloan-Kettering (USA);
- North American NLST (USA);
- North London Study (UK);
- Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (USA).

Le caratteristiche dei singoli studi clinici sono riportate in appendice 1 in lingua originale.

Ai fini della valutazione della mortalità gli autori hanno raggruppato gli studi in tre categorie:

1. Studi che hanno comparato screening intensivo con radiografia del torace (e/o esame dell'espettorato) versus screening meno intensivo² con radiografia del torace (e/o esame dell'espettorato) [Czech study, Erfurt County study, Johns Hopkins Study, Kaiser Foundation Study, Mayo Lung Project, Sloan-Kettering, North London Study.];
2. Studi comparativi tra radiografia del torace e "usual care" (nessuno screening) [PLCO Cancer Screening Trial];
3. Studi di screening con CT vs RX [North American NLST]

Valutazione outcome principali

Mortalità per cancro al polmone

Screening intensivo con radiografia del torace vs screening meno intensivo

Gli studi che hanno comparato lo screening intensivo con radiografia del torace (e/o esame dell'espettorato) con lo screening meno intensivo erano 5 (4 dei quali hanno fornito dati utili all'elaborazione di una metanalisi): Czech study; Kaiser Foundation Study; Mayo Lung Project, North London Study. Manser 2013. Manser 2013 non riporta la durata del follow up in quanto non chiaramente o esplicitamente riportata negli studi primari. La figura 1 mostra il *forest plot* della metanalisi in cui il Rischio Relativo (RR) di morire è maggiore nel gruppo di controllo ma risulta statisticamente non significativo (RR=1,11; 95% IC 0,95-1,31 modello ad effetti fissi) come anche non significativa è l'eterogeneità fra gli studi (P=0,67). L'analisi condotta includendo risultati di follow up prolungati (figura 2 originale) ha invece evidenziato una mortalità per tumore del polmone significativamente maggiore nel gruppo sottoposto a controllo radioscopico del torace più frequente rispetto al gruppo sottoposto a screening meno intensivo (RR=1,11; 95% IC 1,00-1,23 modello ad effetti fissi). Due studi invece hanno comparato lo screening annuale con radiografia del torace versus radiografia annuale più 4 esami dell'espettorato. L'analisi ha evidenziato un trend in riduzione nelle morti per tumore al polmone nel gruppo di intervento, ma questo dato non è risultato statisticamente significativo (RR=0.88; 95% IC 0,74-1,03).

I risultati principali di questa categoria di studi sono riportati nella tabella originale (figura 3).

² Il termine "intensivo" si riferisce al numero di RX effettuati durante lo screening nei due bracci sperimentali. Per ogni studio il numero di RX effettuati nel gruppo di controllo è sempre inferiore al numero di RX effettuato nel gruppo di intervento. La frequenza di esecuzione di RX, nel gruppo di intervento (screening più intensivo), è pari a un esame ogni 4 - 12 mesi. Nel gruppo di controllo (meno intensivo) tale frequenza varia da 1 RX durante tutto lo studio a 1 RX annuale.

Ulteriori analisi per sottogruppo sono state condotte nella revisione di Manser, ma gli studi si sono dimostrati insufficienti per analizzare l'influenza sugli outcome di fattori quali l'età, il sesso e la storia dei soggetti legata al fumo. L'analisi di Manser aveva anche previsto la conduzione di una analisi di sensibilità basata sulla qualità degli studi, ma gli studi non si sono dimostrati metodologicamente robusti per poterla condurre. L'utilizzo di differenti metodi per la conduzione della metanalisi non ha inoltre modificato sostanzialmente i risultati.

Figura 1: Mortalità per cancro al polmone: screening con radiografia del torace con e senza esame dell'espettorato vs screening meno intensivo.

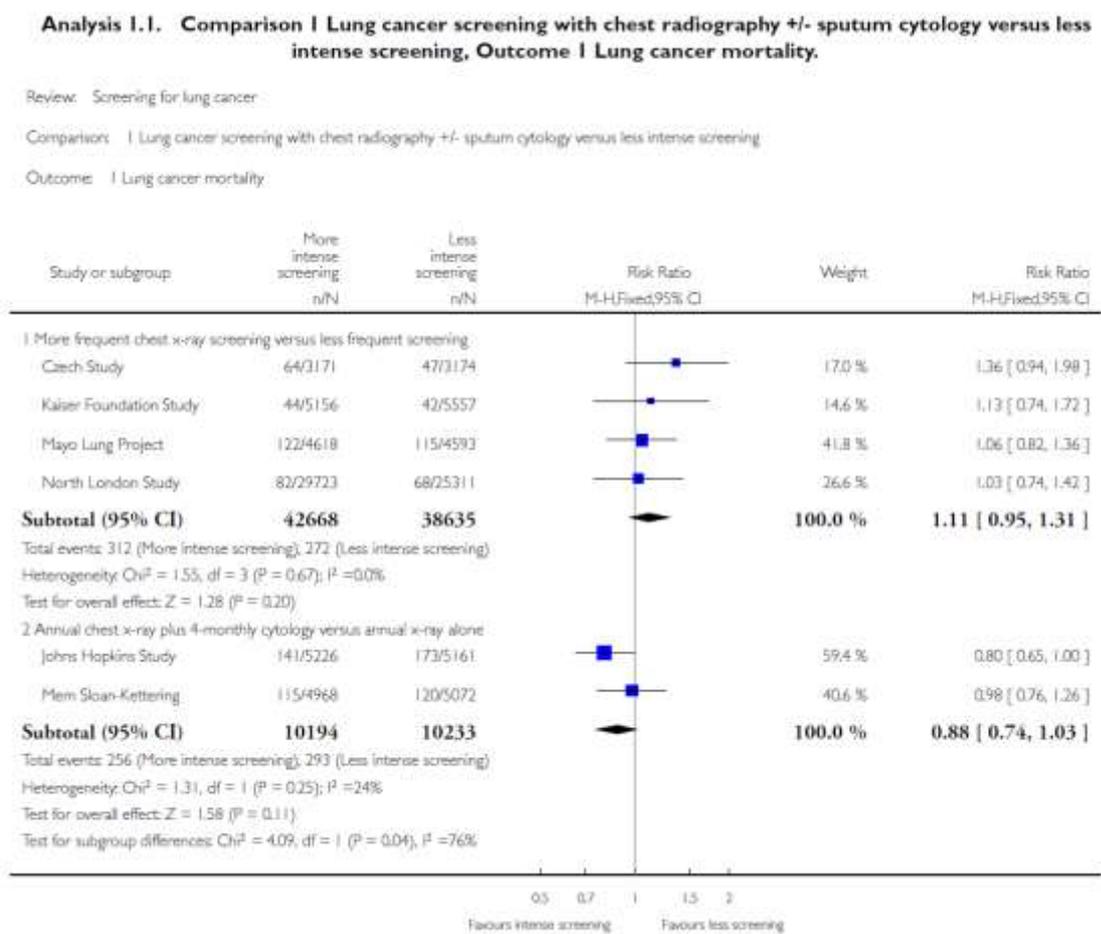
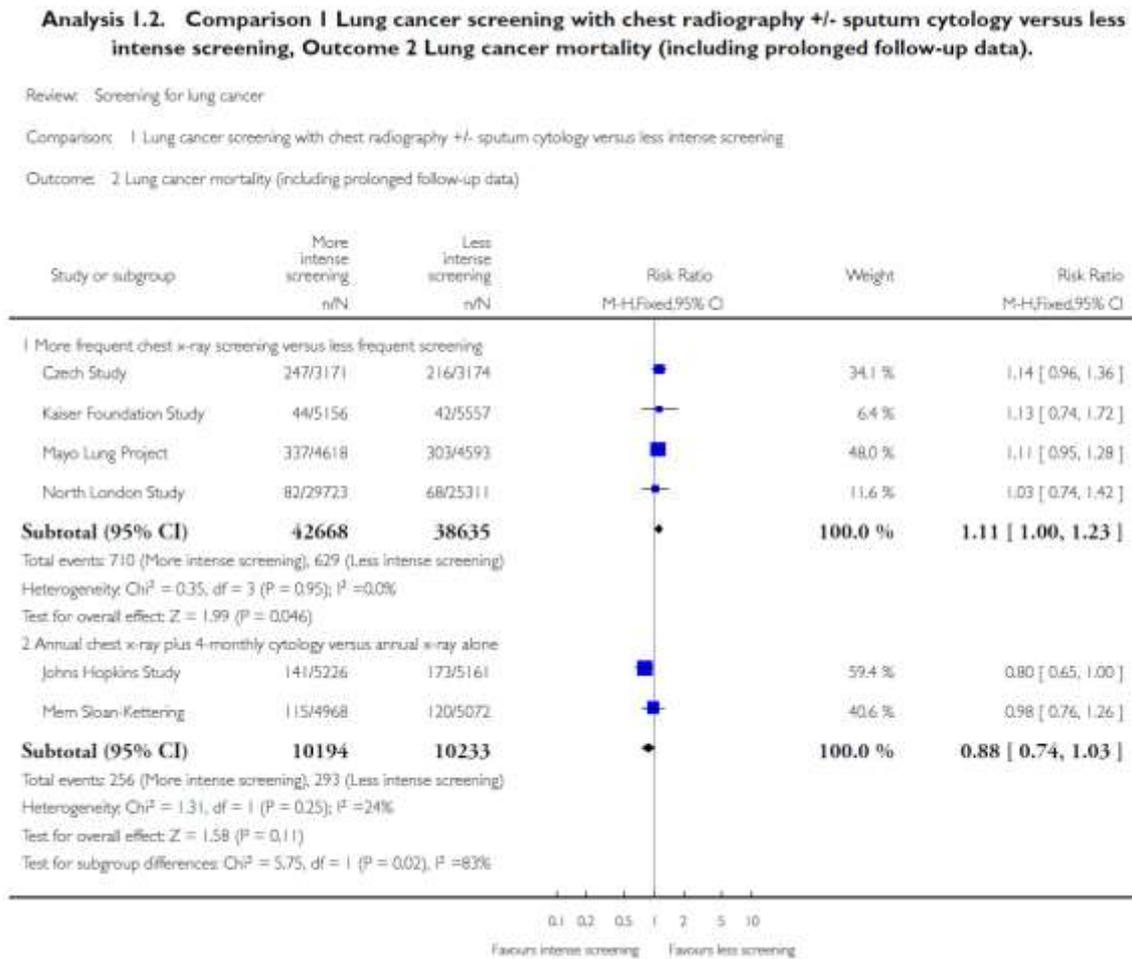


Figura 2: Mortalità per cancro al polmone: screening con radiografia del torace con e senza esame dell'espettorato vs screening meno intensivo (follow up prolungato³).



³ Manser 2013 non riporta esplicitamente la durata del follow up prolungato.

Figura 3: Sintesi dei risultati screening con radiografia del torace con e senza esame dell'espettorato vs screening meno intensivo. (continua)

Lung cancer screening with chest radiography +/- sputum cytology versus less intense screening for lung cancer			
Patient or population: Patients with lung cancer			
Settings:			
Intervention: Lung cancer screening with chest radiography +/- sputum cytology versus less intense screening			
Outcomes	Relative effect (95% CI)		Comments
	Assumed risk	Corresponding risk	
Lung cancer mortality - More frequent chest x-ray screening versus less frequent screening	7 per 1000	Lung cancer screening with chest radiography +/- sputum cytology versus less intense screening	RR 1.11 (0.95 to 1.31) 81303 (4 studies) ⊕⊕⊕○ moderate
	8 per 1000 (7 to 9)		
Lung cancer mortality - Annual chest x-ray plus 4-monthly cytology versus annual x-ray alone	29 per 1000		RR 0.88 (0.74 to 1.03) 20427 (2 studies) ⊕⊕⊕⊕ high
	25 per 1000 (21 to 29)		
All-cause mortality - More frequent chest x-ray screening versus less frequent screening	83 per 1000		RR 1.01 (0.94 to 1.08) 170149 (4 studies) ⊕⊕○○ low ^{2,3}
	84 per 1000 (78 to 90)		
All-cause mortality - Annual chest x-ray plus 4-monthly cytology versus annual x-ray alone	97 per 1000		RR 1.03 (0.91 to 1.15) 10040 (1 study) ⊕⊕⊕⊕ high
	100 per 1000 (88 to 111)		

Figura 3: Sintesi dei risultati screening con radiografia del torace con e senza esame dell'espettorato vs screening meno intensivo.

Lung cancer 5-year survival - More frequent chest x-ray screening versus less frequent screening	902 per 1000	820 per 1000 (784 to 857)	RR 0.91 (0.84 to 0.99)	1775 (4 studies)	low ^{3,5}
Lung cancer 5-year survival - Annual chest x-ray plus 4-monthly cytology versus annual x-ray alone	700 per 1000	581 per 1000 (525 to 644)	RR 0.83 (0.75 to 0.92)	837 (1 study)	moderate ⁶

* The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ No trials had evidence of adequate allocation concealment and only half had adequate description of drop-outs.

² Only half of the trials had clearly reported randomisation and there was no evidence of allocation concealment; only half of the studies had descriptions of drop-outs.

³ $I^2 = 56\%$ - considerable heterogeneity.

⁴ No evidence of allocation concealment and only one study had clear evidence of blinding.

⁵ $I^2 = 68\%$ - substantial heterogeneity.

⁶ Single study with unclear allocation concealment and unclear risk of bias from drop-outs.

Screening annuale con radiografia del torace vs usual care (nessuno screening)

L'unico studio disponibile che prevedeva un braccio di controllo che non effettuava alcuno screening è rappresentato dal PLCO Trial. Lo studio ha evidenziato modesta riduzione della mortalità a sei anni ed una quasi indifferente riduzione della mortalità a 13 anni per tumore del polmone associato con l'utilizzo della radiografia del torace. Tali tendenze, comunque, risultano statisticamente non significative.

La figura 4 riassume i principali risultati per questa categoria.

Studi di screening con CT vs RX

L'unico trial che compara la CT a basso dosaggio con la radiografia del torace è rappresentato dal North American NLST. Questo studio ha evidenziato che lo screening con CT a basso dosaggio è più sensibile dello screening con radiografia del torace ed è associato ad una riduzione relativa, statisticamente significativa, del 20% nella mortalità a 5 anni dalla diagnosi per tumore del polmone (RR=0,80; 95% IC 0,70-0,92).

La figura 5 illustra i principali risultati ottenuti.

Figura 4: Sintesi dei risultati screening con radiografia del torace vs *usual care* (nessuno screening).

Annual chest x-ray screening versus usual care (no regular screening) for lung cancer						
Patient or population: Patients with lung cancer						
Settings:						
Intervention: Annual chest x-ray screening versus usual care (no regular screening)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Annual chest x-ray screening versus usual care (no regular screening)				
Lung cancer mortality at 6 years of follow-up	7 per 1000	6 per 1000 (6 to 7)	RR 0.91 (0.81 to 1.03)	154901 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Lung cancer mortality at 13 years of follow-up	16 per 1000	16 per 1000 (14 to 17)	RR 0.99 (0.91 to 1.07)	154901 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Deaths from all causes (excluding deaths from PLCO cancers)	119 per 1000	117 per 1000 (115 to 121)	RR 0.96 (0.96 to 1.01)	154901 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

Figura 5: Sintesi dei risultati screening con CT versus screening con radiografia del torace (con e senza esame dell'espessorato).

Annual low dose CT screening versus annual chest x-ray for lung cancer			
Patient or population: Patients with lung cancer			
Settings:			
Intervention: Annual low-dose CT screening versus annual chest x-ray			
Outcomes			Relative effect (95% CI)
	17 per 1000	13 per 1000 (12 to 15)	RR 0.8 (0.7 to 0.92) high
All-cause mortality	75 per 1000	70 per 1000 (66 to 75)	RR 0.94 (0.88 to 1) high

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Mortalità per tutte le cause

La revisione di Manser 2013 ha evidenziato una mancanza di significatività statistica tra i gruppi per quanto riguarda valutazione della mortalità per tutte le cause.

Valutazione outcome secondari

Per quanto riguarda gli outcome secondari Manser 2013 riporta la mancanza di valutazione della qualità della vita e della valutazione dei costi (solo lo studio NLST ha pianificato la valutazione dei costi, ma non sono ad oggi disponibili risultati).

Gli altri outcome secondari, valutati analiticamente sono sintetizzati e riportati schematicamente nelle tabelle successive.

Compliance allo screening

Tab 1 Compliance allo screening

Studio	Braccio attivo	Braccio di controllo
Mayo Lung Project	75%	73%
North London Study	63,2%	62,7%
Erfurt County study	Non descritto in dettaglio	
Czech study	92%	95%
Mem Sloan-Kettering	63%	65%
Johns Hopkins Study	Non descritto	
Kaiser Foundation Study	Non chiaro	
North American NLST	95%	93%
PLCO Trial	83,5%	11%

Prevalenza e/o incidenza

Nella tabella 2 sono riportati le informazioni relative all'incidenza e prevalenza presenti negli studi primari riportati da Manser 2013. Solo uno studio non riporta tale outcome secondario (Kaiser Foundation Study). Nella tabella 3, invece, è riportato il numero di casi diagnosticati nei due bracci.

Tabella 2: numero di casi di tumore del polmone identificati

Studio	Prevalenza e/o incidenza	RR casi incidenti
Mayo Lung Project	Casi prevalenti non inclusi nella valutazione	RR= 1,28 (95% CI da 1,05 a 1,57).
North London Study	Prevalenza ed incidenza incluse nella valutazione	RR = 1,16 (95% CI da 0,89 a 1,51)
Erfurt County study	Prevalenza ed incidenza incluse nella valutazione	RR = 1,38 (95% CI da 1,22 a 1,57)
Czech study	Casi prevalenti non inclusi nella valutazione	RR = 1,33 (95% CI da 0,99 a 1,77)
Mem Sloan-Kettering	Prevalenza ed incidenza incluse nella valutazione	RR = 1,01 (95% CI da 0,82 a 1,24)
Johns Hopkins Study	Prevalenza ed incidenza incluse nella valutazione.	RR = 0,95 (95% CI da 0,8 a 1,14)
Kaiser Foundation Study	non riportata	
North American NLST	Prevalenza inclusa nella valutazione (esecuzione CT).	Per i casi prevalenti: RR = 1,13 (95% CI da 1,03 a 1,23)
PLCO Trial	Prevalenza inclusa nella valutazione (a 13 anni di follow-up)	RR = 1,05 (95% CI da 0,98 a 1,12)

Tabella 3: numero di casi identificati

Study	Intervention n (%)	Intervention N	Control n(%)	Control N
Czech Study	108 (3.4%)	3171	82 (2.6%)	3174
Erfurt County Study	374 (0.9%)	41532	667 (0.7%)	102348
Mayo Lung Project*	585 (12.7%)	4618	500 (10.9%)	4593
North London Study	132 (0.44%)	29723	97 (0.38%)	25311
Johns Hopkins Study	238 (4.6%)	5226	246 (4.8%)	5161
Mem Sloan-Kettering	176 (3.5%)	4968	178 (3.5%)	5072
PLCO Trial	1696 (2.2%)	77445	1620 (2.1%)	77456
North American NLST	1060 (4.0%)	26722	941 (3.5%)	26732

Fonte: modificata da Manser 2013

Manser 2013 dichiara che l'aumento dell'incidenza del tumore del polmone nel braccio di intervento è compatibile con la sovradiagnosi, ma anche con fattori di rischio non presi in considerazione nella comparazione dei due bracci.

Sopravvivenza

La sopravvivenza è stata valutata comparando il tasso dei partecipanti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi. Tutti gli studi (ad eccezione di uno studio - Czech study) che hanno riportato dati di sopravvivenza mostrano una tendenza all'aumento della sopravvivenza nel gruppo di intervento. Tre studi su 9 non hanno invece riportato dati di sopravvivenza (Kaiser Foundation Study, North American NLST e PLCO Trial).

Stadio del tumore alla diagnosi

Nel braccio attivo sottoposto a screening è da attendersi un aumento di casi con stadi precoci del tumore, che si correlano al bias della sovradiagnosi. Di converso, se lo screening è efficace, è da attendersi una diminuzione di identificazione di tumori allo stadio avanzato. Le informazioni circa lo stadio del tumore alla diagnosi, nei differenti studi sono riportate nella tabella 4.

Tabella 4: Stadio del tumore alla diagnosi

Studio	Descrizione outcome
Mayo Lung Project	Il 99/206 dei casi sono allo stadio 0, I e II nel braccio di intervento e 51/160 nel braccio di controllo. Non c'è differenza sostanziale invece per i casi in stadio avanzato.
North London Study	Non fornito
Erfurt County study	Solo per i pazienti sottoposti a resezione
Czech study	Il 54% dei casi identificati nel braccio di intervento sono allo stadio I e II nei primi tre anni dello studio (21% nel braccio di controllo)
Mem Sloan-Kettering	Proporzione non differente nei due gruppi. 58/143 allo stadio precoce nel braccio di intervento vs 68/154 nel gruppo di controllo.
Johns Hopkins Study	Proporzione non differente nei due gruppi. 83/194 allo stadio precoce nel braccio di intervento vs 93/102 nel gruppo di controllo.
Kaiser Foundation Study	Non fornito
North American NLST	Il 57% dei casi identificati sono allo stadio I e II nel gruppo che esegue la CT a basso dosaggio mentre nel braccio di controllo la percentuale è pari al 39%.
PLCO Trial	Il 39.5% dei tumori diagnosticati nel braccio di intervento sono allo stadio I e II, mentre nel braccio di controllo la percentuale è del 35%. L'identificazione del tumore a stadi avanzati invece non differisce sostanzialmente nei due gruppi.

Trial in corso

Manser identifica inoltre sei RCT in corso che potrebbero tutti apportare delle ulteriori prove sulla generalizzabilità dei risultati dello studio NLST. Questi sono rappresentati da:

- DANTE (Italia);
- DLCST (Danimarca);
- ITALUNG (Italia);
- LUSI (Germania);
- MILD (Italia);
- NELSON 2003 (Olanda-Belgio)

Le caratteristiche di questi studi in corso sono riportate in appendice 2 in lingua originale.

Tre dei suddetti studi clinici sono condotti in Italia ed è su questi tre che abbiamo basato il processo di adattamento vero e proprio.

4.1.3 Conclusioni revisione Manser 2013

La revisione sistematica di Manser, rispetto alle versioni precedenti [Manser, 1999; Manser 2004; Manser 2010] ha incluso i risultati di due trial (North American NLST e PLCO trial) le cui caratteristiche sono riportate in appendice 1. Tutti gli studi relativi ai 7 trial inclusi nelle precedenti versioni della revisione sistematica si sono conclusi con una insussistenza di prove di efficacia circa lo svolgimento di uno screening intensivo o meno intensivo per il tumore del polmone mediante radiografia del torace, in fumatori ed ex fumatori.

L'utilizzo della CT a basso dosaggio è associato ad una riduzione della mortalità, ma è supportato solo dai risultati di un unico grande studio (NLST) in una popolazione ad alto rischio (fumatori o ex fumatori di età compresa tra i 55-74 anni con una storia di fumo pari a 30 pacchi/anno). Gli autori concludono che ulteriori dati sono necessari circa la costo-efficacia di programmi dello screening con CT a basso dosaggio. Tali ulteriori dati dovrebbero considerare sia i benefici che i danni (falsi positivi e overdiagnosi) prima di formulare una raccomandazione per lo screening su larga scala. Infine, gli autori raccomandano anche una valutazione sulla popolazione a basso rischio di contrarre il tumore del polmone (non fumatori, o fumatori con meno di 30 pacchetti-anno di esposizione al fumo).

4.2 Aggiornamento della revisione sistematica Manser 2013

4.2.1 Materiali e metodi

Dall'applicazione della strategia di ricerca (la medesima applicata per la revisione sistematica di Manser) sono risultate 117 citazioni. Dalla lettura del titolo e degli abstract sono state individuate 7 citazioni, potenzialmente utili all'aggiornamento, di cui sono stati recuperati i full text. Alla lettura dei full text 5 articoli su 7 sono risultati non rispondenti ai criteri di inclusione della revisione di Manser 2013.

Sebbene i restanti due articoli facevano riferimento all'unico trial ad oggi disponibile (The National Lung Cancer Screening Trial, NLST), di fatto non sono stati inclusi in quanto non riportavano informazioni e outcome comparabili con le informazioni indagate nella revisione di Manser 2013.

Gli studi in corso identificati da Manser 2013 (Appendice 2) ad oggi non hanno ancora prodotto pubblicazioni utili all'aggiornamento, per la finalità del presente report, e risultano ancora in corso. La lista degli studi esclusi è riportata in Appendice 3.

4.2.2 Risultati dell'aggiornamento

Per quanto detto nel paragrafo precedente, l'aggiornamento della revisione sistematica non ha prodotto risultati differenti rispetto alle conclusioni già riportate nella revisione Manser 2013.

5. Caratteristiche del contesto italiano - Fase 2.

Per la valutazione delle informazioni provenienti dal contesto italiano sono stati considerati due aspetti:

1. Contesto organizzativo italiano dei programmi di screening del cancro polmone;
2. Aspetti economici dei programmi di screening efficaci.

5.1 Epidemiologia del cancro del polmone

L'analisi di contesto e quindi l'adattamento sono stati valutati sia sotto l'aspetto epidemiologico che organizzativo.

5.1.1 Caratteristiche generali e trend temporali

In Italia, nel 2013, sono state stimate 38.200 nuove diagnosi di tumore del polmone. Esse rappresentano il 10,4% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale, con il previsto invecchiamento della popolazione si stima che i nuovi casi saranno pari a 45.200 nel 2020 e 52.200 nel 2030. L'incidenza di carcinoma del polmone in Italia è caratterizzata da un rapporto pari al 71% per i maschi e al 29% per le femmine (AIOM-AIRTUM 2013). Tale differenza di incidenza fra i due sessi si sta completamente annullando per quanto riguarda l'incidenza in soggetti di età inferiore ai 44 anni.

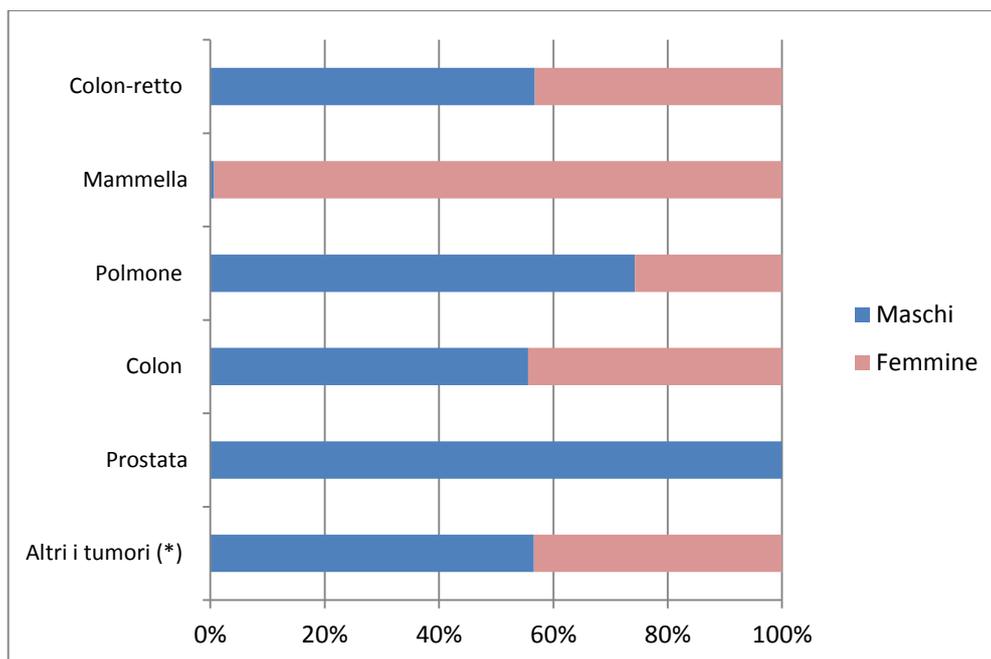
Tab 5: Nuovi casi di diagnosi di tumore per alcune principali sedi (Stima per il 2013).

Sede	Maschi	Femmine	Totale
Totale	199.500	166.500	366.000
Altri i tumori (*)	104.200	85.200	189.400
Prostata	35.800		35.800
Polmone	27.000	11.200	38.200
Mammella	1100	46.900	48.000
Colon-retto	31.400	23.200	54.600

(*) esclusi carcinomi della cute

Fonte: Modificata da "I numeri del cancro in Italia - 2013"

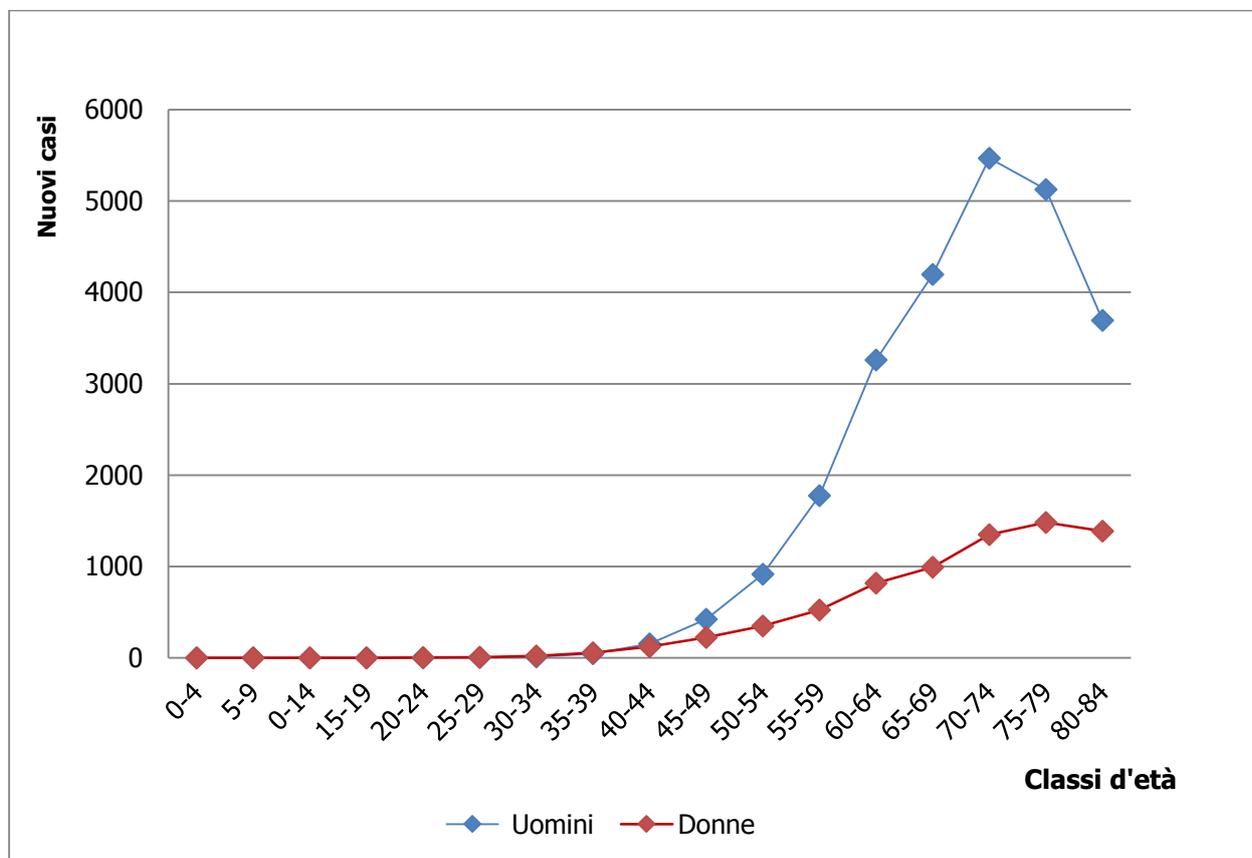
Fig. 6: Distribuzione per sesso delle nuove diagnosi dei tumori più frequentemente diagnosticati (stime 2013 – valori %).



(*) Esclusi carcinomi della cute

Fonte: Modificata da "I numeri del cancro in Italia - 2012", agosto 2012

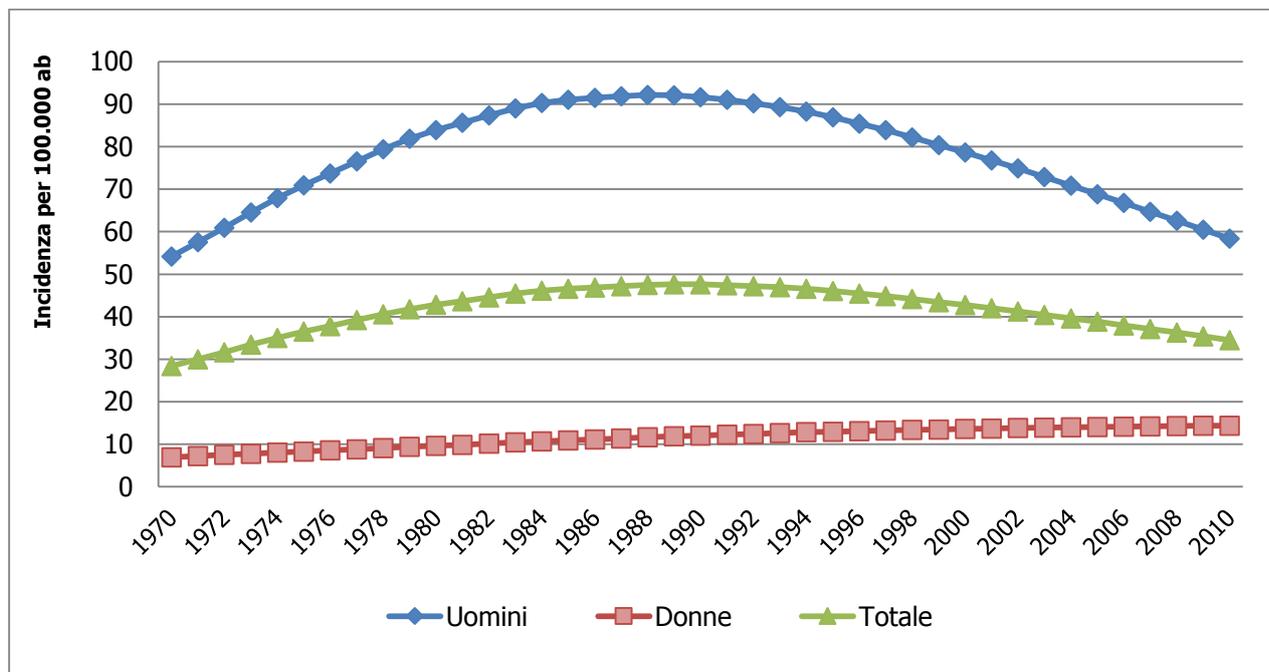
Fig. 7: Nuove diagnosi di tumore al polmone per sesso ed età (valori assoluti - anno 2010)



Fonte: Elaborazioni Agenas da Banca dati www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

L'analisi dei trend temporali delle stime dell'incidenza mostra un picco per gli uomini durante la fine del 1980 ed un trend decrescente negli anni successivi mentre per le donne mostra un aumento lineare a partire dagli anni settanta.

Fig 8: Tassi di incidenza del tumore al polmone (tasso standardizzato per età)* - (100.000 ab)

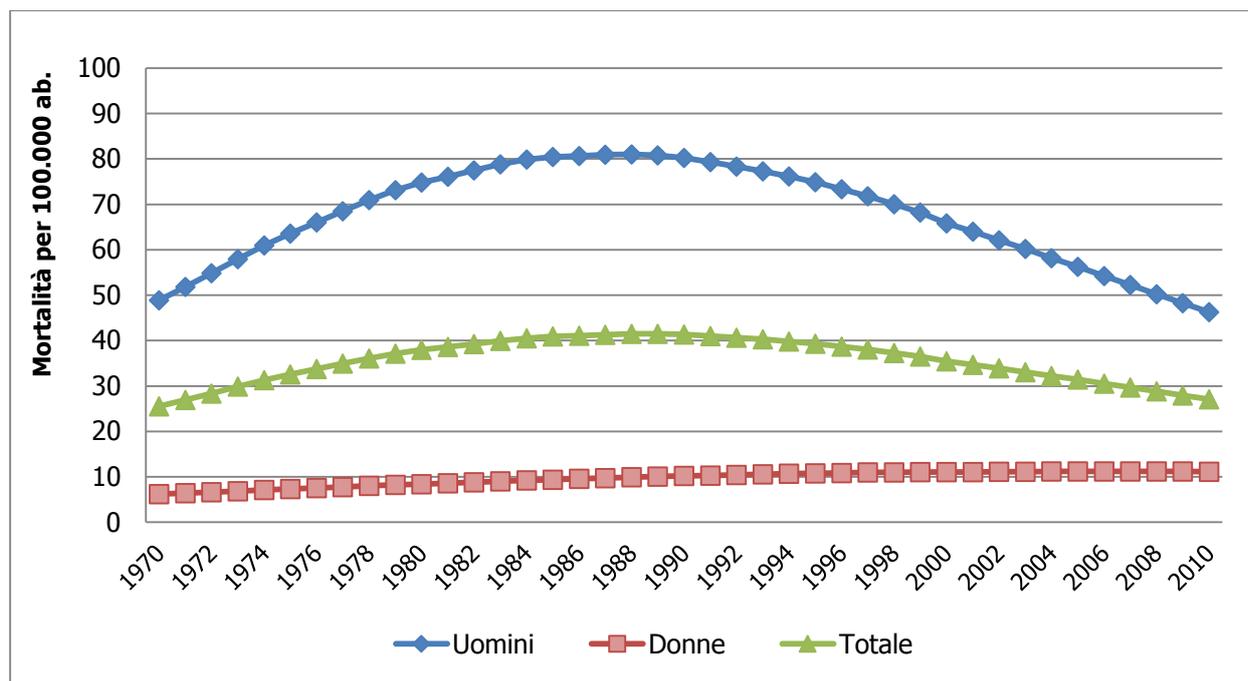


* Popolazione Europea di riferimento

Fonte: Elaborazioni Agenas da Banca dati www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

Il tumore del polmone, indipendentemente dall'età, rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (27% del totale dei morti oncologici). Per le donne, nel loro complesso, rappresenta la terza causa di morte (11% del totale delle morti) ma per le donne al di sotto dei 69 anni d'età è stimata essere la seconda più frequente causa di morte per cancro (dopo la mammella). Essendo il tumore al polmone una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole, incidenza e mortalità seguono, sostanzialmente gli stessi andamenti. Infatti, anche la mortalità mostra, dagli anni novanta, un trend decrescente solo per i maschi mentre nelle donne è in un costante aumento.

Fig. 9: Mortalità per tumore al polmone (tasso standardizzato per età)* - (100.000 ab)



* Popolazione Europea di riferimento

Fonte: Elaborazioni Agenas da Banca dati www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

Nell'ultimo decennio, la percentuale di soggetti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi si attesta intorno al 12% negli uomini e il 16% nelle donne. La probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni cambia considerevolmente dopo la diagnosi: per chi è sopravvissuto un anno dalla diagnosi è pari 34%; per chi sopravvive 5 anni dopo la diagnosi è pari al 73%; in altri termini la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni aumenta con l'aumentare degli anni sopravvissuti dalla diagnosi.

In termini di prevalenza nella popolazione, essendo il carcinoma del polmone una neoplasia con un bassissimo indice di sopravvivenza, nel 2010 la stima del tasso standardizzato si attesta intorno a 88 ogni 100.000 abitanti (rif. Banca Dati www.tumori.net). Sia nei maschi che nelle femmine, rappresenta circa il 3,4% di tutti i pazienti sopravvissuti a cui è stata fatta una precedente diagnosi di tumore. In conseguenza della prognosi di queste lesioni il 42% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (63% entro i 5 anni), mentre solo il 10% ha superato i 15 anni di storia clinica.

La distribuzione per età della prevalenza vede una maggiore concentrazione nelle età più avanzate; in particolare le maggiori proporzioni per gli uomini si concentrano prevalentemente fra gli ultra settantacinquenni mentre per le donne si riscontrano oltre i 60 anni.

5.1.2 Distribuzione geografica

La proporzione di casi di tumore al polmone, rispetto a tutti gli altri tipi, mostra differenze territoriali evidenziando valori tendenzialmente più alti nelle regioni meridionali e nelle isole (tabella 6) .

Tab. 6: Distribuzione regionale dei casi di diagnosi tumorale (Stima per il 2010).

Regioni	Tutti i tumori	Di cui al polmone (%)
Campania	143.937	5,55
Sicilia	96.063	5,10
Puglia	93.920	4,74
Sardegna	43.296	4,72
Lazio	201.262	4,71
Calabria	42.338	4,40
Abruzzo	31.466	4,40
Molise	7.782	4,34
Veneto	177.123	4,05
Basilicata	14.468	3,97
Toscana	142.449	3,87
Emilia Romagna	168.303	3,62
Umbria	33.526	3,58
Friuli Venezia Giulia	53.635	3,52
Piemonte	179.855	3,48
Liguria	69.782	3,45
Lombardia	383.598	3,37
Valle D'Aosta	5.135	3,25
Marche	55.518	3,20
Trentino Alto Adige	33.777	2,92
Italia	1.999.241	4,10

Fonte: Elaborazioni Agenas da Banca dati www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

In relazione alle differenze di incidenza si riscontrano diversità territoriali con un range che varia da 84,45 a circa 48 nuovi casi ogni 100 mila abitanti rispettivamente, per la popolazione maschile della Campania e del Trentino Alto Adige. Sostanziali differenze si riscontrano anche per la popolazione femminile: da un massimo valore di casi incidenti del Lazio (29 per 100 mila abitanti) al valore minimo della Calabria e Basilicata che si attestano intorno al 6,3 per 100 mila abitanti (Tab. 7).

Tabella 7: Tassi di incidenza standardizzati ripartiti per regione e sesso - (per 100.000 ab) Stima per il 2010.

Regioni	Maschi	Femmine	Tot
Abruzzo	52,03	8,12	28,09
Basilicata	52,45	6,27	27,56
Calabria	52,44	6,27	27,6
Campania	84,45	18,24	47,78
Emilia Romagna	60,66	24,72	40,37
Friuli Venezia Giulia	54,54	21,41	35,58
Lazio	68,47	29,00	46,14
Liguria	68,27	22,76	42,5
Lombardia	73,1	20,28	43,23
Marche	50,38	17,07	31,87
Molise	52,02	8,12	27,85
Piemonte	58,96	18,96	36,75
Puglia	66,57	8,69	34,58
Sardegna	66,68	13,92	37,95
Sicilia	59,24	11,33	33,00
Toscana	58,07	17,41	35,34
Trentino Alto Adige	47,77	22,34	33,22
Umbria	48,55	17,47	30,95
Valle D'Aosta	58,96	18,96	37,03
Veneto	62,48	20,15	38,16
Italia	64,31	18,39	38,76

Fonte: Elaborazioni Agenas da *Banca dati* www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

La variabilità territoriale è elevata anche per il tasso di mortalità. In particolare, la Regione Campania presenta per gli uomini valori di mortalità di gran lunga superiori alla media nazionale (tab 8).

Tabella 8: Tassi di mortalità standardizzati ripartiti per regione e sesso - (per 100.000 ab)
Stima per il 2010.

Regioni	Maschi	Donne	Tot.
Abruzzo	42,02	6,53	22,63
Basilicata	42,07	5,1	22,04
Calabria	42,07	5,1	22,02
Campania	68,13	14,29	38,09
Emilia Romagna	49,79	17	31,32
Friuli Venezia Giulia	46,34	15,1	28,42
Lazio	58,05	20,83	37
Liguria	56,1	16,62	33,6
Lombardia	60	15,19	34,53
Marche	43,1	12,26	25,98
Molise	42	6,53	22,5
Piemonte	49,33	14,12	29,68
Puglia	53,96	7,03	27,92
Sardegna	54,07	10,95	30,34
Sicilia	47,86	9,03	26,48
Toscana	49,74	12,64	28,91
Trentino Alto Adige	39,22	15,31	25,53
Umbria	41,61	12,5	25,24
Valle D'Aosta	49,33	14,12	30,4
Veneto	51,73	14,19	30,11
Italia	53,02	13,55	30,96

Il tasso standardizzato di prevalenza nel sesso maschile assume i valori maggiori in Campania e Lazio (rispettivamente 180,67 e 171,2 per 100 mila ab) e quelli minori in Sicilia, Trentino Alto Adige e Marche (rispettivamente 108,59, 108,98 e 10,59 per 100 mila ab). Nelle femmine la prevalenza standardizzata è massima nel Lazio e nella Campania (rispettivamente 60,68 e 47,81 per 100 mila ab) mentre è minima in Calabria e Basilicata (circa 20 per 100 mila ab) (Tab. 8).

Secondo il rapporto 2013 sui tumori in Italia "...insignificanti sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 13%, 14%, 14% e dell'11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età)" [AIOM-AIRTUM 2013]

Tab. 9: Tassi di prevalenza standardizzati ripartiti per regione e sesso - (per 100.000 ab) Stima per il 2010.

Regione	Maschi	Femmine	Totale
Abruzzo	116,96	22,48	66,53
Basilicata	116,19	20,16	65,01
Calabria	116,35	19,99	65,29
Campania	180,67	47,81	108,27
Emilia Romagna	138,31	39,21	84,4
Friuli Venezia Giulia	141,61	44,61	88,73
Lazio	171,2	60,68	109,9
Liguria	137,73	31,61	79,39
Lombardia	147,12	32,13	84,12
Marche	110,59	34,7	69,62
Molise	117,47	21,93	66,46
Piemonte	147,6	27,67	82,8
Puglia	131,94	28,02	75,48
Sardegna	143,96	29,3	82,23
Sicilia	108,59	37,91	70,35
Toscana	145,04	36,9	86,13
Trentino Alto Adige	108,98	31,39	66,78
Umbria	122,36	42,38	78,63
Valle D'Aosta	147,67	27,42	83,43
Veneto	155,94	39,78	92,04
Italia	152,31	34,49	88,23

* Popolazione Europea di riferimento

Fonte: Elaborazioni Agenas da *I tumori in Italia*, www.tumori.net (consultata il 20/11/2013)

5.2 Contesto organizzativo

La valutazione del contesto organizzativo rappresenta, in questo processo, una fase di indagine molto importante e il cuore del percorso di adattamento. Obiettivo principale della dimensione indagata è stato quello di fotografare la situazione italiana e rilevare tutte le informazioni utili nella valutazione dei profili organizzativi riguardanti i percorsi di screening del tumore del polmone.

A tal fine sono stati utilizzati due canali informativi e due metodi:

- indagine presso le Regioni italiane. Utilizzando le informazioni contenute nel sito dell'Osservatorio Nazionale Screening [www.osservatorionazionale screening.it] – screening sul campo – sono stati contattati i referenti regionali dei programmi di screening a cui è stato sottoposto un questionario riguardante le informazioni di programmi locali di screening del polmone, la presenza di linee guida e normative in merito.
- contatto diretto dei responsabili dei trial clinici italiani e rilevazione di informazioni mediante scheda raccolta dati. I trial condotti in Italia sono stati identificati utilizzando sia la revisione sistematica di Manser 2013 che i risultati della indagine presso i referenti regionali dei programmi di screening.

5.2.1 Indagine conoscitiva sui programmi di screening regionali

Sono state inviate 21 schede informative (Appendice 4) ai referenti dei programmi di screening nazionale di tutte le regioni italiane. I nominativi e i relativi recapiti sono stati identificati dall'elenco riportato nel sito web dell'osservatorio nazionale screening (dicembre 2013).

Le regioni rispondenti all'indagine condotta sono state 12/21 (vedi tab 10).

La scheda prevedeva due sezioni informative circa i programmi di screening attivi a livello regionale sul tumore del polmone e in particolare:

1. Presenza di programmi di screening regionali:
 - a. Presenza di atti normativi regionali di indirizzo all'implementazione del programma regionale di screening;
 - b. Valutazione in regione dell'opportunità di introduzione di un programma di screening;
2. Presenza di attività di screening circoscritte (localmente).

La tabella 10 riporta una sintesi delle risposte fornite dai referenti regionali:

Tabella 10:Attività di screening a livello regionale

Regione	Presenza di screening regionale	Valutazione in corso	Presenza di attività circoscritte
Abruzzo	No	No	Referente non è a conoscenza
Basilicata	Partecipazione a studio multicentrico IEO (Cosmos)*		
Calabria	No	No	Referente non è a conoscenza
Campania	No	No	Referente non è a conoscenza
Emilia Romagna	No	No	Referente non è a conoscenza
Lazio	No	No	Referente non è a conoscenza
Lombardia	No	No	Cosmos 1 e 2 (IEO); DANTE (Istituto Humanitas- Milano); MILD (Istituto Tumori-Milano).
Piemonte	No	No	Referente non è a conoscenza
P.A. Bolzano	No	No	-
P.A. Trento	No	No	-
Sicilia	No	No	Referente non è a conoscenza
Veneto	No	No	Referente non è a conoscenza

*Il referente della Regione Basilicata ha dichiarato tale partecipazione come afferente ad una attività di screening regionale.

La rilevazione presso i referenti regionali dei programmi di screening ha confermato l'assenza di programmi di screening regionali per la diagnosi precoce del tumore del polmone. Hanno inoltre comunicato la mancanza di un'attuale intenzione della Regione alla valutazione della fattibilità di un percorso di screening.

Le iniziative di screening locali indicate fanno riferimento alla partecipazione ai medesimi studi RCT riportati dalla revisione di Manser (Dante e Mild) e ad uno studio osservazionale (Cosmos 1 e 2).

5.2.2 Valutazione dei trial clinici italiani

I trial italiani sullo screening del tumore del polmone sono tre:

- ITALUNG
- DANTE
- MILD

I referenti dei suddetti tre trial, sono stati contattati inizialmente via mail e poi telefonicamente per avere informazioni in merito al processo di valutazione in corso. In seguito è stata predisposta una scheda di valutazione *ad hoc* (Appendice 5) in cui sono stati richiesti:

- Informazioni sul progetto (popolazione, intervento, outcome indagati)
- Risultati a disposizione
- Percorso di screening all'interno del progetto
- Costi rilevabili

Dopo il primo contatto telefonico solo due dei tre trial in corso nel nostro paese hanno fornito delle informazioni utili a definire il contesto italiano dello screening del tumore del polmone (progetto ITALUNG e progetto DANTE).

Dalla scheda raccolta informazioni è risultato quanto riportato nelle seguenti tabelle:

Tab 10. Informazioni generali (dichiarate dai responsabili)

Ente	ITALUNG_CT	DANTE
Ente proponente	Regione Toscana, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO)- Firenze	HUMANITAS MILANO
Enti/strutture collaboratori	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOU Careggi) – Firenze Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) – Pisa Azienda Sanitaria n 3 (Pistoia) Istituto Toscano Tumori (ITT) - Firenze	HUMANITAS GAVAZZENI (BG), CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA HUMANITAS (CT)

Tab 11. Informazioni sui progetti (dichiarate dai responsabili)

	ITALUNG_CT	DANTE
Registrazione del trial su banca dati	Delibera Giunta Regionale Toscana n 7 del 12/01/2004. Registrazione presso Comitati Etici locali (Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Azienda ASL10 di Firenze e dell'Azienda ASL3 di Pistoia).	Registrazione su Clinicaltrial.gov NCT: NCT00420862
Anno inizio progetto	2004	2000
Inizio reclutamento (intervento attivo)	Febbraio 2004	2001
Fine reclutamento (intervento attivo)	Agosto 2006	2006
Anni di follow up per singolo paziente reclutato	3	5
Anno fine progetto	Ottobre 2009 (acquisizioni intervento attivo)	2010
Confronti principali indagati nei bracci randomizzati	-	-
Popolazione target	età 45-69 aa, ex fumatori da meno di 10 aa, esposizione ≥ 20 pack-years	maschi, esposizione >20 pacchi anno, ex fumatori da meno di 10 aa
Outcome principale	mortalità specifica per tumore polmonare	mortalità specifica per tumore polmonare
Outcome secondari	- Stimare l'eventuale riduzione nell'incidenza cumulativa del tumore polmonare in stadio avanzato associato a screening annuale con TC	DISTRIBUZIONE PER STADIO

spirale a basso dosaggio.

- Stimare l'effetto della TC spirale a basso dosaggio annuale sui tassi di diagnosi di tumore polmonare secondo le dimensioni, la forma, l'istologia e il sito.

- Stimare la conseguente domanda di ulteriori indagini diagnostiche e di trattamento.

- Stimare altri effetti collaterali associati alla TC spirale annuale.

- Stimare parametri di progressione della malattia, altri aspetti della storia naturale, il lead time, la sensibilità dello screening e l'eventuale sovradiagnosi.

- Valutare la mortalità per qualunque causa in entrambi i bracci.

- Definire ulteriormente le migliori tecniche di imaging dei polmoni.

Definire ulteriormente la miglior pratica per la quality assurance e la valutazione dei noduli nella gestione del tumore polmonare ai primi stadi.

Altro	Studio Collaterale biomarcatori sul plasma e sull'escreato: obiettivi:	SOPRAVVIVENZA, RATE ECC.	DETECTION
	<ul style="list-style-type: none">- Individuare cellule tumorali nei campioni di escreato/plasma sulla base del loro danno genomico.		
	<ul style="list-style-type: none">- Studiare l'associazione tra biomarcatori e noduli maligni		
	<ul style="list-style-type: none">- Identificare quei marcatori che evidenziano un danno indicativo del		

processo di carcinogenesi

- Valutazione della variazione dell'abitudine al fumo durante lo screening e dell'efficacia di un programma intensivo assistito di disassuefazione nei gruppo di soggetti fumatori arruolati.

Altro (indicare)

- Valutazione delle variazioni di densità polmonare (quota di emfiema) nei soggetti sottoposti a screening con TC a bassa dose

Altro (indicare)

- Valutazione della dose di esposizione nei soggetti sottoposti a CT a bassa dose

Risultati dei trial italiani

Di seguito si riporta una sintesi dei risultati degli studi RCT dichiarati dai responsabili.

Anche ai responsabili dei trial italiani è stato chiesto di indicarci l'eventuale conoscenza di ulteriori programmi o piani di screening condotti nel nostro paese. A tal proposito oltre a confermare i trial precedentemente menzionati (Dante, Mild, Italung) hanno segnalato due ulteriori studi osservazionali: COSMOS (IEO) e I-ELACP (Roma).

Tab. 12: Popolazione e outcome degli studi Dante e Italung (dichiarate dai responsabili)

Popolazione arruolata (DANTE – ITALUNG)	Casi	Controllo
- Arruolati	1276 (DANTE) – 1613 (ITALUNG)	1196 (DANTE) – 1593 (ITALUNG)
di cui maschi	100% (DANTE) – 1035 (ITALUNG)	100% (DANTE) – 1039 (ITALUNG)
- Range età	60-74 (DANTE) – 55-69 (ITALUNG)	60-74 (DANTE) – 55-69 (ITALUNG)
- Età media	65 (DANTE) – 60,78 (ITALUNG)	65 (DANTE) – 61,7 (ITALUNG)
- Età mediana	60 (ITALUNG)	61 (ITALUNG)
Outcome	Casi	Controllo
- Mortalità a 5 anni (o raggiunta finora)	Non disponibile (DANTE) – non ancora resa nota (ITALUNG)	Non disponibile (DANTE) – non ancora resa nota (ITALUNG)
- Tasso di prevalenza	92/1276 (DANTE) – 1,5% (ITALUNG)	60/1276 (DANTE) – non ancora resa nota (ITALUNG)
- casi incidenti	20 (nuovi casi riscontrati durante lo studio – T1-T3; 17 NSCLC, 2 carcinoidi, 1 SCLC) (ITALUNG)	Non ancora resa nota (ITALUNG)
- casi prevalenti	30 (DANTE) – 21 (casi rilevati al basale – T0; 18 NSCLC, 1 carcinoide, 2 SCLC) (ITALUNG)	10 (DANTE) – non ancora resa nota (ITALUNG)
- casi stadio I;	51 (DANTE) - 23 (NSCLC T0-T3) (ITALUNG)	16 (DANTE) – non ancora resa nota (ITALUNG)
- Effetti collaterali (specificare)		
- Falsi positivi	Intendendosi le TC con presenza di noduli: - LDCT positive: 30,3% a T0 15.7% T1-T3 Un caso di lesione risultata benigna è stato avviato all'intervento chirurgico (si è verificata distorsione del protocollo) Vedi tabella 2 Lopes Pegna et al 2013 per FDG-PET	Non ancora resa nota
- Falsi negativi	Vedi tabella 2 dl Lopes Pegna et al 2013 per FDG-PET	non ancora resa nota
- Irradiazioni accidentali	Non note	Non ancora resa nota

Percorsi di screening

I percorsi di screening sono una fonte informativa importante per le analisi economico organizzative poiché identificano il processo rispetto al quale vanno allocati i costi e le probabilità associate al verificarsi dell'evento utili in tutte le analisi economiche. Si riportano di seguito i due percorsi di screening adottati nei due studi RCT DANTE e Italung.

Figura 10: Percorso studio DANTE

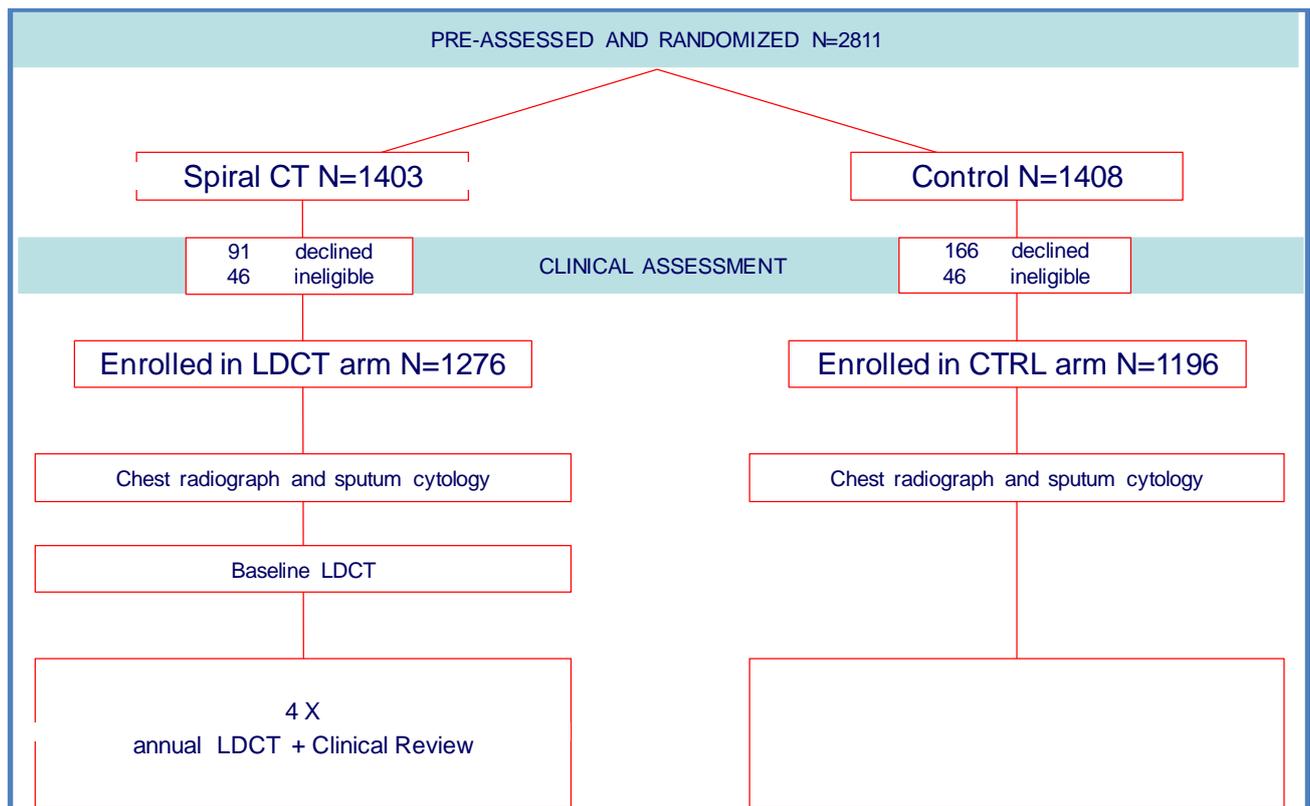


Figura 11: Percorso studio Italung (test di base)

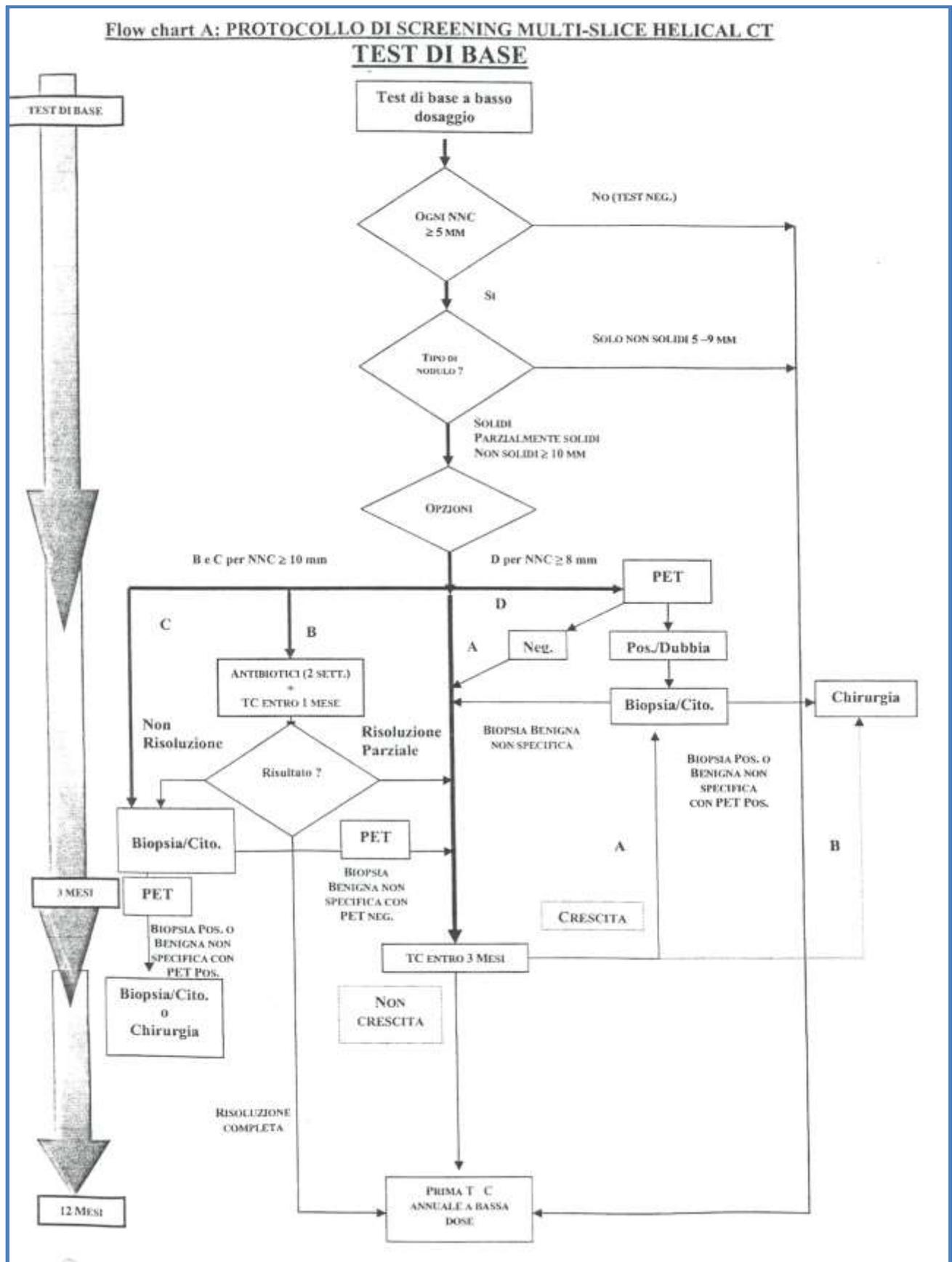
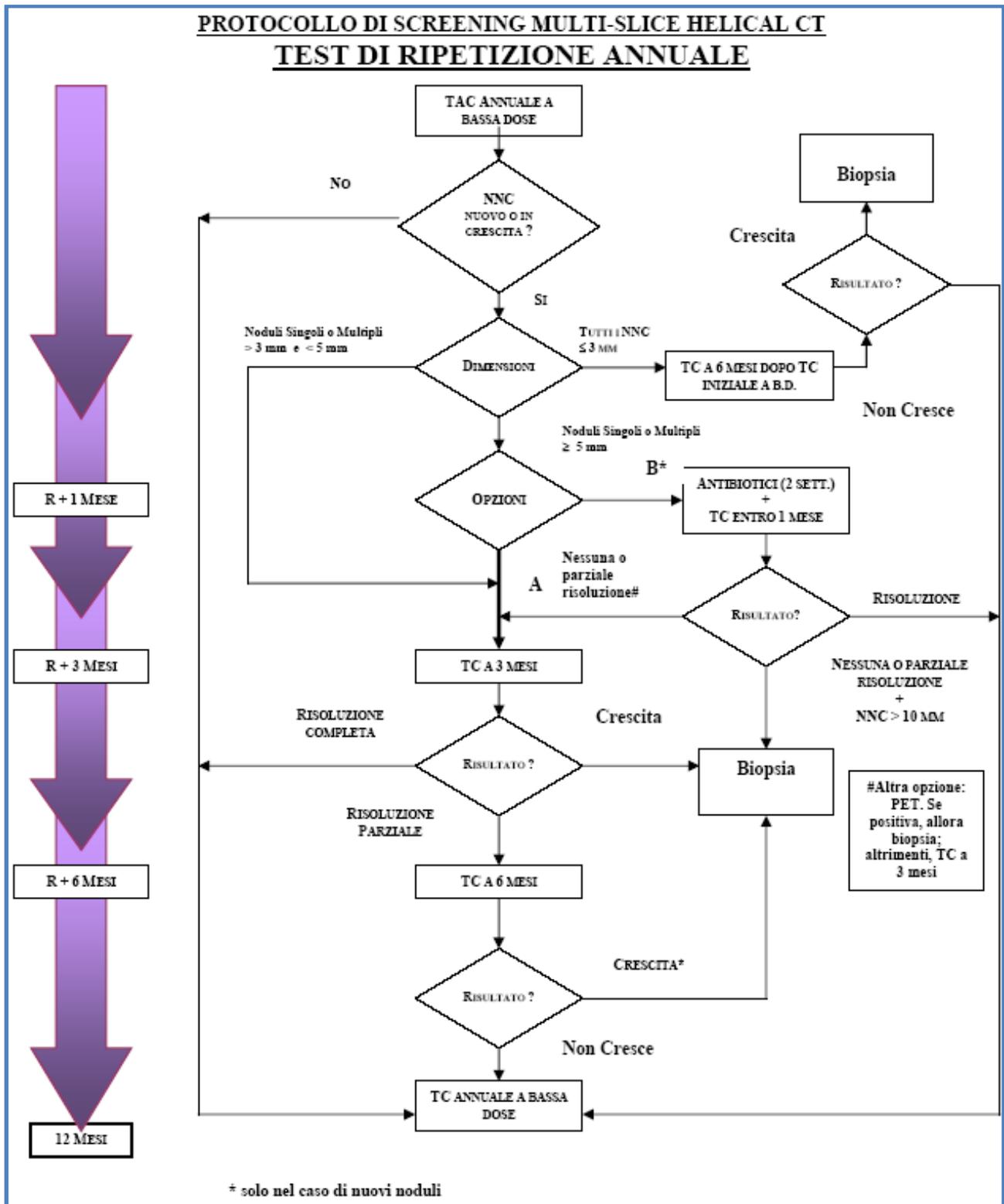


Figura 12: Percorso studio Italung (test di ripetizione annuale)



Conclusioni analisi dei trial clinici italiani

La valutazione dei trial italiani in corso è al momento non esaustiva poiché i dati non sono ancora tutti disponibili. Pur essendo studi di modesta dimensione essi sono inseriti nell'ambito di un programma europeo di studi randomizzati condotti sulla base di criteri comuni che ne garantiscono la compatibilità (US-UE core protocol). Tale collaborazione europea prevede il reclutamento complessivo di più di 30.000 soggetti. Solo dopo aver conseguito i risultati finali saremo in grado di analizzare compiutamente tutte informazioni prodotte. Inoltre, le informazioni fornite non hanno permesso di valutare la comparabilità dei modelli organizzativi adottati.

5.2 Aspetti economici dei trial italiani

Gli aspetti economici dei programmi di screening per il tumore del polmone sono stati presi in considerazione utilizzando due fonti informative:

1. la letteratura economica
2. gli studi clinici RCT condotti nel nostro paese

Sotto il primo profilo, sia i risultati della revisione sistematica di Manser 2013 che il nostro aggiornamento non hanno identificato studi riportanti analisi dei costi dei programmi di screening del tumore del polmone. Invece i due trial DANTE e Italung non hanno previsto, nel protocollo di ricerca dello studio, la rilevazione prospettica dei costi pur ammettendo la possibilità di una rilevazione retrospettiva una volta conclusi. I responsabili dello studio Italung dichiarano che il costo dello studio (non necessariamente sono tutti costi imputabili al solo screening) è stato interamente sostenuto dalla Regione Toscana, attraverso una procedura amministrativa di finanziamento assegnato all'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (coordinatore dello studio) che ha, a sua volta, stipulato Convenzioni con l'AOU di Careggi, l'AOUP e la ASL 3. Si riportano in tabella le informazioni fornite dai trial in merito alle voci di costo rilevabili.

Tabella 13: Rilevazione dati di costo

ITALUNG	Casi	Controllo
Indicare le tipologie di costo rilevate/rilevabili		
Arruolamento: costi di spedizione	12.000,00	12.000,00
Personale a contratto dedicato (data manager, radiologi, pneumologi)	1.300.000,00+ 221.000,00	
Incentivazioni personale non medico (tecnici di radiologia) e medico (radiologi)	330.000,00+ 95.000,00	
Altro (spese amministrative, materiale di consumo, missioni, attrezzatura e manutenzione, spese di laboratorio)	159.000,00 + 35.000,00	
TOTALE DEL FINANZIAMENTO REGIONALE PER LA STUDIO da Delibere regionali 12.01.2004 n 7 e n 710 del 15.09.2008	1.801.888,00+ 350.000,000	
NOTA: La quota aggiuntiva è stata definita nel corso dello studio per il suo completamento. Le singole voci sono qui riportate come quote cumulative con alcune differenze nei tre centri coinvolti e nei singoli anni di realizzazione dello studio		

Lo studio Dante ha invece fornito un elenco di prestazioni che si effettuano durante il percorso di screening. Esse sono:

- CITOLOGIA - CITOLOGIA ESFOLIATIVA
- CITOLOGIA - ESAME CITO-ISTOLOGICO DI ESPETTORATO
- FIBROBRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA
- RX TORACE
- TC TORACE SENZA CONTRASTO
- TC TORACE SENZA E CON CONTRASTO
- RESPIRATORIO - BIOPSIA ENDOBRONCHIALE (SEDE UNICA)

6. Conclusioni

Dal momento che gli studi italiani in corso non hanno previsto la rilevazione diretta dei costi dello screening, si dovrà attendere la conclusione e la elaborazione di tutti i dati di efficacia per poter chiarire al meglio quali siano le voci di costo rilevabili retrospettivamente e quali siano quindi i costi effettivi dello screening. La revisione Manser 2013 non aveva raggiunto altresì conclusioni in merito ai costi del medesimo, in quanto nessuno dei trial inclusi nella revisione riportava dati di costo. Soltanto lo studio NLST ha pianificato un'analisi di costo-efficacia, ma al momento non è ancora disponibile in letteratura.

La valutazione economica di un programma di screening passa necessariamente attraverso i seguenti passi:

- definizione della popolazione soggetta a screening
- definizione del percorso clinico – organizzativo
- definizione del modello screening

Dati gli aspetti epidemiologici del tumore del polmone sicuramente l'attenzione del decisore sulla possibilità di introdurre un programma di screening non è certo priva di fondamento. E la valutazione economica rappresenta un importante tassello utile alla decisione. Purtroppo ad oggi non ci sono dati di costo disponibili provenienti dai trial in corso e anche per quelli italiani non è possibile ad oggi ottenerli.

Quello che possiamo qui prendere in considerazione ed illustrare sono le macroaree che in linea teorica dovrebbero essere prese in considerazione per una valutazione dei costi del programma di screening.

Considerato che lo screening si definisce come offerta gratuita e attiva, alla popolazione a rischio per età, di pratiche che si sono dimostrate in grado di incidere in modo significativo sulla storia naturale della malattia (riduzione di morbilità e mortalità), è possibile identificare le categorie di costo da prendere in considerazione.

L'identificazione del percorso che si intende seguire è poi fondamentale per la identificazione dei costi da rilevare per la valutazione economica.

Qui si riportano una lista delle principali categorie di costi potenzialmente rilevanti per la valutazione economica di un programma di screening.

Costi amministrativi. Include i costi legati alla gestione del reclutamento dei pazienti a rischio e dipendono fortemente dalle modalità in cui i pazienti vengono selezionati (Medico di medicina

generale che identifica i soggetti a rischio; invio a tutta la popolazione di un invito a partecipare in base alla classe di rischio...). La modalità di reclutamento è importante per la definizione dei costi rilevabili e quindi anche l'ammontare complessivo.

Costi della CT a basso dosaggio. Questa categoria dovrebbe essere di facile identificazione derivante dalle tariffe applicate nelle singole regioni italiane.

Conferma della diagnosi. Comprende l'identificazione delle prestazioni per la conferma della diagnosi e la loro rilevazione mediante tariffe regionali.

Eventi avversi. Fa riferimento a tutte le procedure e gli eventi non identificabili a priori ed indipendenti dal processo (come per esempio alcune comorbidità che si sviluppano durante il percorso ...).

Follow up dei pazienti risultati negativi. Fa riferimento alle procedure e ai costi associati alla ripetizione dei test in caso di risultato negativo

Costi della procedura chirurgica. Dopo l'identificazione dei casi di tumore vanno calcolati anche i costi che dipendono dal tipo di tumore, dallo stadio e dal tipo di intervento clinico (strategia di cura). Queste categorie dovrebbero facilmente essere calcolate utilizzando le tariffe regionali e i DRG.

Follow up post chirurgico e continuità delle cure. I costi associati al follow up post chirurgico dipendono anch'essi dalla strategia diagnostica e terapeutica adottata.

Costi aggiuntivi. Costi ulteriori potrebbero essere tenuti in considerazione in un programma di screening, quali i costi incidentali, ad esempio relativi a condizioni cliniche concomitanti o sopravvenienti a causa dell'aumento della sopravvivenza dei soggetti.

7. Discussione

I risultati a cui siamo giunti mediante aggiornamento della revisione sistematica di Manser 2013 e l'analisi del contesto italiano sembrano confermare che non sono al momento possibili programmi di screening del tumore del polmone se non all'interno di studi clinici robusti.

Gli studi clinici condotti a partire dagli anni 70 sullo screening del tumore del polmone con radiografia del torace non hanno prodotto risultati favorevoli. L'unico studio ad oggi disponibile (NLST) sulla CT a basso dosaggio sembra indicare una dominanza della CT rispetto alla radiografia del torace in termini di riduzione della mortalità a 5 anni. Lo studio NLST è stato interrotto due anni prima della fine prevista dal protocollo perché, avendo raggiunto il beneficio (riduzione della mortalità del 20%), non era più etico continuare [Zompatori M, 2013].

Rimangono tuttavia numerose questioni aperte che dovrebbero essere considerate in una valutazione di un programma di screening mediante utilizzo della CT a basso dosaggio.

Numero elevato di falsi positivi: un numero elevato di falsi positivi ha un diretto impatto sulle prestazioni effettuate successivamente in termini sia di esposizioni a radiazioni non necessarie che in termini di costi per il sistema sanitario. Costi che nessun trial ha raccolto o ad oggi pubblicato.

La sovradiagnosi. L'anticipazione diagnostica di tumore, che potrebbe non essere la causa di morte del soggetto a cui è stato diagnosticato (poiché non è rara la lenta crescita), comporta non solo aggravii psicologici per i soggetti ma anche un problema di identificazione del rapporto di costo efficacia dello screening. Analisi di costo efficacia che non tengano conto della sovradiagnosi sono da considerare ad alto rischio di bias. Come affermato in Manser 2013, il trial NLST non contiene una stima veritiera del tasso di sovradiagnosi.

Studi clinici e comparatore. Solo studi clinici randomizzati robusti (elevato numero di partecipanti) sono in grado di fornire risultati utili per il decisore circa la possibilità dell'introduzione di un programma di screening. L'utilizzo dell'RX del torace come comparatore, inoltre, non è facilmente traslabile alla realtà perché non rappresenta la procedura diagnostica utilizzata nella pratica clinica.

Contesto italiano. Nel nostro paese i tre trial in corso non sono di dimensioni elevate e ad oggi non abbiamo a disposizione risultati finali tali da poter dare una indicazione per il contesto italiano.

I trial italiani esplicitando il percorso organizzativo dello screening sperimentato forniscono una delle informazioni fondamentali per la valutazione dei modelli organizzativi utilizzati nel nostro contesto. Tali trial fanno parte di un più ampio programma di ricerca che include sei studi randomizzati in Europa: il Nelson (Olanda, Belgio), lo studio DLCST (Danimarca), lo studio LUSI

(Germania), gli studi ITALUNG, DANTE e MILD (Italia), nel cui ambito sono stati arruolati 32.000 soggetti [Position statement, 2011].

“L’opinione condivisa dai ricercatori dei diversi studi è che questi EUCT debbano continuare al fine di valutare l’effetto globale dell’uso della TC a bassa dose come esame di screening rispetto a ‘usual care’ (nessun esame), sia in termini di riduzione di mortalità – specifica per tumore polmonare o generale – sia in termini di danno attribuibile ai suoi effetti collaterali. I ricercatori degli studi EUCT, hanno concordato sulla necessità di una analisi ad interim combinata dei dati provenienti dagli studi EUCT nel 2012, mentre tutti gli studi continueranno fino alla loro conclusione programmata, indipendentemente dai risultati di questa analisi ad interim” [Position statement, 2011].

8. Conclusioni

In sintesi, nel nostro elaborato, si evidenzia che:

- 1) allo stato attuale i programmi di screening sono implementati solo in ambito sperimentale;
- 2) le attuali prove di efficacia sono prodotte relativamente a programmi di screening finalizzati alla diagnosi precoce di tumore al polmone, in popolazione a rischio, mediante TC a basso dosaggio versus RX del torace;
- 3) solo uno studio internazionale (NLST) documenta una riduzione della mortalità (-20%) per tumore al polmone a 5 anni utilizzando la TC a basso dosaggio quale strumento diagnostico;
- 4) nel nostro paese tre sono le esperienze di sperimentazione dello screening mediante utilizzo della TC a basso dosaggio facenti parte di uno studio multicentrico europeo di cui ancora non sono stati pubblicati i risultati. Pertanto, la descrizione dei più idonei modelli organizzativi di screening, potenzialmente implementabili, ancora non può essere esplicitata.

Al momento le conclusioni del nostro lavoro confrontate sia con il Position statement del 2011 sia con Manser 2013, sia con le indicazioni contenute nel Piano Nazionale della Prevenzione 2010 – 2012, non aggiungono ulteriori informazioni e confermano che attività di screening per il tumore del polmone sono giustificate solo all'interno di studi clinici randomizzati numericamente consistenti.

Bibliografia

AIOM-CCM-AIRTUM. I Numeri del cancro in Italia – 2012.

AIOM-CCM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia - 2013. Roma, luglio 2013

Banca Dati www.tumori.et (consultata il 20/11/2013)

Bankier AA, Kressel HY, Through the Looking Glass Revisited: The Need for More Meaning and Less Drama in the Reporting of Dose and Dose Reduction in CT Radiology. 2012 Oct;265(1):4-8.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Italian lung cancer CT screening trial workshop. International workshop on randomized lung cancer screening trials; Position statement, Pisa, March 3-4. 2011. <http://www.registri-tumori.it/cms/files/pisa.pdf>.

Jefferson T, Migliore A, Corio M, Gillespie F, Chiarolla E, Perrini MR, Cerbo M. HTA Report Adaptation: Documento metodologico. Luglio 2013. Agenas, Roma

Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD001991].

Manser R, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub2].

Manser R, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub2]

Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Public Health Papers 34, Geneva, WHO 1968.

Zompatori M, Mascalchi M, Ciccarese F, Sverzellati N, Pastorino U. Screening for lung cancer using low-dose spiral CT: 10 years later, state of the art: Lo screening del tumore polmonare mediante TC spirale a bassa dose: dieci anni dopo, lo stato dell'arte. 2013; 118(1):51-61.

Appendice 1 -Caratteristica degli studi inclusi (da report originale)

Czech Study

Methods	Randomised controlled trial. Czechoslovakia 1976 to 1982.	
Participants	Men aged 40 to 64 years. Current smokers with a lifetime cigarette consumption of greater than 150,000. Participants were included in the study if their initial prevalence screen was negative. They were excluded if they were not likely to participate for at least five years in periodic screening due to serious disease or other reasons	
Interventions	Intervention group: semi-annual chest x-rays and sputum cytology Control group: one chest x-ray and sputum cytology at the end of the study. Screening duration: three years. Afterwards, both groups had annual chest x-rays (no sputum cytology) for a further three years	
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described.
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Unclear risk	Blinding of the assessment of cause of death not described.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Not reported.
Other bias	Unclear risk	Randomisation was stratified by age, smoking status, socioeconomic status, place of residence and occupational exposure, but number of strata used was not specified. Details not provided for all variables at baseline in the published reports

Erfurt County Study

Methods	Controlled (non-randomised) trial. Germany 1972 to 1977.	
Participants	Men aged 40 to 65 years. All men living in the Erfurt county in Germany at the time of the study were included (smokers and non-smokers); 41,532 men in the intervention group and 102,348 in the control group	
Interventions	Intervention group: chest x-ray at six-monthly intervals. Control group: chest x-ray at 18-monthly intervals. Screening duration: five years.	
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Not used.
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not used.
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Unclear risk	Blinding of the assessment of cause of death not described.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Withdrawals and drop-outs adequately described, but losses to follow-up significantly greater in the control group
Other bias	Low risk	

Johns Hopkins Study

Methods	Randomised controlled trial. USA 1973 to 1978.	
Participants	Men over 45 years of age. 5161 men in the x-ray-only group and 5226 in the dual-screen group. Smokers (at least 1 pack per day). Recruited from the Baltimore metropolitan area using mail-outs (motor vehicle drivers' licenses) and local industrial and occupational groups	
Interventions	Intervention group: annual chest x-rays and four-monthly sputum cytology. Control group: annual chest x-rays (chest x-rays included postero-anterior and lateral views) Screening duration: five years.	
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Individuals volunteered for the study by telephoning the Johns Hopkins Lung Project at which time they were randomised into intervention and control groups and given an appointment for screening. A total of 10,828 men were initially randomised, but 441 were automatically disqualified for failing to meet the age or cigarette-smoking criteria of the study
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Blinding of the assessment of cause of death.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	1.3% of participants lost to follow-up but no further details provided
Other bias	Low risk	The investigators reported on 36 baseline variables including multiple age strata, occupational exposures and smoking history. There were significantly more black participants in the control group (621 versus 701, $P = 0.009$) but this difference was not statistically significant after adjusting for multiple comparisons ($P < 0.0014$)

Kaiser Foundation Study

Methods	Randomised controlled trial. USA 1964 to 1980.	
Participants	Men and women aged 35 to 54 at entry. 5156 people in study group and 5557 in control group. Both smokers and non-smokers were included (about 17% of participants were smokers in both groups). All were members of Kaiser Permanente Medical Care Program	
Interventions	Intervention group: encouraged to undergo an annual Multiphasic Health Checkup (MHC) which included a chest x-ray Control group: participants not urged to take MHCs but could voluntarily do so as part of the care they received	
Outcomes	All-cause mortality and mortality from 'potentially postponable' causes including lung cancer mortality	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Patient record numbers (with a concealed code).
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Unclear.
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Blinding of the assessment of cause of death.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Follow-up was poor; in 1980 only 64% of participants were still health plan members and the response rate to follow-up surveys was only 75%
Other bias	Unclear risk	Statistically significant differences in some baseline variables

Mayo Lung Project

Methods	Randomised controlled trial. USA 1971 to 1976.
Participants	Men over 45 years of age recruited from Mayo Clinic outpatients. Current smokers. 4618 men in the intervention group and 4593 in the control group. Participants were included in the study if their initial prevalence screen x-ray was normal
Interventions	Intervention group: four-monthly chest x-rays and sputum cytology Control group: standard Mayo Clinic recommendations to have an annual chest x-ray and sputum cytology test with their local medical officer Screening duration: six years.
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.
Notes	

<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random number table.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	There were initially 10,933 men interviewed and entered in the prevalence phase of the study. Randomisation for the incidence phase of the study took place on entry to the prevalence study but 16% of men were excluded after randomisation. The exclusions included 91 prevalent lung cancers, six upper respiratory tract cancers, 971 who were ineligible because their life expectancy was less than five years or were thought unable to tolerate lobectomy, and 653 participants who did not complete the prevalence screening. Clinical judgements about eligibility were made by clinicians independent of the study, but the screening group allocation was marked on the participant's record on enrolment and therefore clinicians would have been aware of the allocation at the time of assessing eligibility. Randomisation was undertaken by staff interviewers (not primary investigators) on site, using a random number table, but it is unclear whether or not this was concealed or open (personal communication with Dr Fontana)
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Blinding of the assessment of cause of death.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Adequate.
Other bias	Low risk	The intervention and control groups were well matched for measured known confounders at baseline. Adjusting for these confounders (including smoking history, exposure to non-tobacco carcinogens and history of other pulmonary diseases) did not significantly alter the results of the study

Mem Sloan-Kettering

Methods	Randomised controlled trial. USA 1974 to 1978.	
Participants	Men (current smokers) over 45 years of age. 5072 men in the x-ray-only group and 4968 men in the dual-screen group	
Interventions	Intervention group: annual chest x-rays and four-monthly sputum cytology Control group: annual chest x-rays (chest x-rays included postero-anterior and lateral views) Screening duration: five years.	
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Adequate. Although randomisation took place on site, participants were randomised only after baseline data were entered and they were accepted into the study. Randomisation was co-ordinated by clerical staff independent of the study investigators. Investigators met with participants only after they were randomised (this information was confirmed by contacting one of the study authors, M. Melamed)
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Blinding of the assessment of cause of death.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Adequate.
Other bias	Low risk	In this study, we examined 13 baseline variables reported in published reports and there was a greater proportion of participants with a history of exposure to asbestos (6% versus 5%, $P = 0.03$) and nickel ($P = 0.03$) in the intervention group, but these differences were no longer statistically significant after adjusting for multiple comparisons ($P < 0.0039$) (Berlin 1984).

North American NLST

Methods	Randomised controlled multicentre study. 33 centres in the USA. 2002 and 2004.	
Participants	<p>Men (59%) and women aged between 55 and 74, with a history of cigarette-smoking of at least 30 pack-years and if former smokers had quit within the previous 15 years</p> <p>Individuals were excluded with a previous diagnosis of lung cancer, or who had undergone CT chest within 18 months before enrolment, or with a history of haemoptysis or unexplained weight loss of more than 6.8 kg in the preceding year</p> <p>53,454 persons were enrolled, 26,722 were assigned to screening with low-dose CT and 26,732 to screening with chest radiography</p> <p>Participants were recruited by the 33 screening centres. At each screening centre participants were made aware of the trial through direct mailing and use of local radio, newspaper advertisements, outreach including health fairs and presentations to unions and community groups, National Cancer Institute and institutional websites, Internet-based advertising and public service television and radio announcements</p>	
Interventions	<p>The intervention group were offered a total of three screenings with low-dose CT at yearly intervals. The control group were offered a total of three screenings with chest radiography (postero-anterior projection) at yearly intervals</p> <p>All low-dose CT scans were acquired using multidetector scanners with a minimum of four channels. The acquisition variables were chosen to reduce exposure to an average effective dose of 1.5 mSv. Low-dose CT scans that revealed any non-calcified nodule measuring at least 4 mm in any diameter and radiographic images that revealed any noncalcified nodule or mass were classified as positive "suspicious for" lung cancer. Other abnormalities such as adenopathy or effusion could also be classified as positive. At the third screening round abnormalities suspicious for lung cancer that were stable across the three rounds could be classified as minor abnormalities rather than positive results. No specific nodule-evaluation approach was mandated by the trial protocol and the recommendations of the interpreting radiologist were reported in writing to the participant and his or her healthcare provider within four weeks of the examination</p>	
Outcomes	The primary outcome was lung cancer mortality; secondary outcomes included all-cause mortality, incidence of lung cancer, lung cancer case survival (as measured from date of diagnosis), and lung cancer stage distribution	
Notes	The number of lung cancer screening tests conducted outside the NSLT was estimated by self-administered questionnaires that were mailed to a random sample of approximately 500 participants annually	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Participants were randomised after consent was obtained using a central process (ACRIN website). Randomisation was stratified by age, gender and screening centre, and blocked such that at each centre, each arm had equal numbers of participants

		within each gender and age category
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	As above, participants randomised after consent using a centralised process
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Death certificates were obtained for participants who were known to have died. An end point verification team determined whether the cause of death was lung cancer. Deaths selected for review included those with a notation of lung cancer on the death certificate and those occurring among participants ever diagnosed with lung cancer, as well as deaths within six months of a screen suspicious for lung cancer and deaths within 60 days of certain diagnostic evaluation procedures associated with a screen suspicious for lung cancer or a lung cancer diagnosis. Members of the end point verification team were not aware of group assignments. A distinction was made between a death due to lung cancer and a death that resulted from the diagnostic evaluation for or treatment of lung cancer; however the deaths in the latter category were counted as lung cancer deaths in the primary end point analysis
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	The vital status was known for 97% of participants in the low-dose CT group and 96% of the chest radiography group. The median duration of follow-up was 6.5 years and maximum duration was 7.4 years. According to Consort statement no individuals were excluded from the analysis of the primary outcomes and it is likely that losses to follow-up were censored
Other bias	Low risk	All prespecified primary outcomes were reported and the intervention and control groups were comparable at baseline

North London Study

Methods	Cluster-randomised controlled trial (industrial firms randomised). UK 1960 to 1964.	
Participants	Men aged 40 and over. 29,723 in intervention group and 25,311 in control group. Both smokers and non-smokers included	
Interventions	Intervention group: six-monthly chest x-rays. Control group: chest x-ray on entry and at the end of the study period Mobile x-ray unit used for x-rays. Screening duration: three years.	
Outcomes	Lung cancer survival and mortality.	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random sampling numbers.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Unclear.
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Unclear risk	Blinding of the assessment of cause of death not described.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Adequate.
Other bias	Unclear risk	Statistically significant differences in some baseline variables

PLCO Trial

Methods	Randomised controlled multiple cancer (prostate, lung, ovarian and colon cancers) screening study. Multicentre -10 screening centres. USA 1993 to 2001.
Participants	Men and women between the ages of 55 and 74 years. Included smokers and non-smokers. 77,470 participants in the control group and 77,464 in the intervention group. Exclusions included anyone participating in another cancer screening trial or primary prevention trial. Men who had taken finasteride in the six months before entry or who had had more than one prostate-specific antigen blood test in the past three years, and individuals who had had colonoscopy, sigmoidoscopy or a barium enema examination in the past three years. Individuals with previous surgical removal of the entire prostate gland, one lung, or the entire colon were also excluded. Women with prior removal of both ovaries were initially excluded, but were allowed to enrol from 1996 onwards.

	<p>Participants were also excluded if they had a history of any prostate, lung, ovarian or colon cancer or were currently receiving treatment for cancer</p> <p>Recruitment was targeted to healthy volunteers primarily through direct mail. Enhanced recruitment methods were used to target minority populations</p>	
Interventions	<p>The intervention group were offered a single-view posterioranterior chest x-ray at baseline and then annually for three years (a total of four screens including the baseline x-ray). A chest x-ray was considered positive when a radiologist identified a mass (> 3 cm), nodule (< 3 cm), infiltrate, or any other abnormality considered suspicious for cancer. Never-smokers randomised after April 1995 were not offered the final screen. The control group were assigned to usual care (no formalised screening). Participants who received a positive screening result were referred to their primary healthcare provider for further evaluation. The trial protocol did not specify a diagnostic algorithm. Chest radiographic screening in the usual-care group was assessed by surveying a random sample of just more than 1% of participants using biennial and later annual health status questionnaires</p>	
Outcomes	<p>The primary outcome was lung cancer mortality; secondary outcomes included lung cancer incidence, cancer stage, survival, harms from screening and all-cause mortality</p>	
Notes	<p>49.5% of participants in both the intervention and usual-care groups were men and approximately 52% were former or current smokers in both groups</p> <p>Adherence to screening was 86.6% for the baseline screen, decreasing to 79% by year three. 91.2% of participants underwent at least one radiographic screening. In the usual-care group the contamination rate was estimated at 11% during the screening phase of the trial</p>	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	The randomisation scheme used blocks of random permutations of varying lengths and was stratified by screening centre, gender, and age
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Random assignment was implemented using compiled software and encrypted files loaded on to microcomputers at each of the screening centres
Blinding (performance bias and detection bias) Assessment of cause of death	Low risk	Deaths were ascertained by annual follow-up questionnaire and where necessary repeat mailings or telephone follow-up in addition to periodic linkage to the National Death Index. An end point adjudication process was used to assign cause of death. All deaths with causes potentially related to a prostate, ovarian, colorectal or lung cancer were reviewed. Death reviewers were

		blinded to the trial group of the deceased participant
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Number of losses to follow-up were not described. For the primary outcome person-time was measured from randomisation to the earliest death date or date of last follow-up (censoring date). All individuals randomised were included in the primary analysis. The median follow-up time in each group was 11.2 years (interquartile range 10.0 to 13 years in each group)
Other bias	Low risk	Groups were comparable at baseline and all prespecified outcomes were reported

Appendice 2 : Caratteristiche trial in corso (da report originale)

DANTE

Trial name or title	DANTE
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	2,811 men aged 60 to 75 years, smokers of 20 or more pack-years
Interventions	Low-dose CT versus control (no active screening) at baseline and every year for four years
Outcomes	Lung cancer mortality, resectability, stage distribution.
Starting date	March 2001.
Contact information	
Notes	Three-year preliminary results published in 2009.

DLCST

Trial name or title	DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial).
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	4104 men and women 50 to 70 years, current or former smokers (at least 20 pack years)
Interventions	Five annual low-dose CT screenings versus no screening.
Outcomes	Lung cancer mortality and all-cause mortality.
Starting date	October 2004.
Contact information	
Notes	Preliminary results published in 2012 but median follow-up was < 5 years (median 4.81 years), further follow-up is planned

ITALUNG

Trial name or title	ITALUNG
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	3206 men and women aged 55 to 69 years, smokers and former smokers with at least a 20 pack-year history of smoking
Interventions	Low-dose CT screening for four years versus no screening.
Outcomes	Lung cancer mortality.
Starting date	
Contact information	
Notes	

LUSI

Trial name or title	LUSI (Lung Cancer Screening Intervention trial).
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	4052 men and women, heavy smokers, aged 50 to 69 years.
Interventions	Five annual low-dose, multislice CT versus no screening.
Outcomes	Lung cancer mortality.

Starting date	October 2007.
Contact information	
Notes	

MILD

Trial name or title	MILD (Multicentric Italian Lung Detection project).
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	Men and women aged 49 years and above, current or former smokers (at least 20 pack-years of smoking) and having quit within 10 years of recruitment
Interventions	Annual low-dose CT versus biennial low-dose CT versus control (no active screening)
Outcomes	Lung cancer mortality, lung cancer incidence, all-cause mortality
Starting date	September 2005.
Contact information	
Notes	The trial is ongoing, preliminary results published in 2012, but median duration of follow-up was 4.4 years (< 5 years)

NELSON 2003

Trial name or title	Dutch-Belgian randomised lung cancer screening trial (Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek)
Methods	Multicentre trial, randomised, parallel group, no blinding.
Participants	Target number, n = 15,600. Born between 1928 and 1956; current long-term smokers or quit smoking < 10 years prior
Interventions	16 detector multislice computed tomography of the chest in year four; pulmonary function test; blood sampling; questionnaires; smoking cessation advice for current smokers, versus smoking cessation advice for current smokers
Outcomes	Primary: reduction in lung cancer mortality. Secondary: cost effectiveness; quality of life.
Starting date	August 2003.
Contact information	Klaveren RJ van; http://www.nelsonproject.nl .

Appendice 3 - Lista studi esclusi

Aberle DR, DeMello S, Berg CD et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013; 369(10):920-31.

Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307(22):2418-29.

Church TR, Black WC, Aberle DR et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(21):1980-91.

Mascalchi M, Mazzone LN, Falchini M et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol* 2012; 85(1016):1134-9.

Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): Research design. 2012; 42(12):1219-21.

van der Aalst CM, van Iersel CA, van Klaveren RJ et al. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): Does self-selection play a role? *Lung Cancer* 2012; 77(1):51-7.

Zompatori M, Mascalchi M, Ciccarese F, Sverzellati N, Pastorino U. Screening for lung cancer using low-dose spiral CT: 10 years later, state of the art: Lo screening del tumore polmonare mediante TC spirale a bassa dose: dieci anni dopo, lo stato dell'arte. 2013; 118(1):51-61.

Appendice 4 - Scheda rilevazione indagine conoscitiva (referenti regionali programmi di screening)

Screening oncologico per la diagnosi del tumore al polmone

1. Regione:

2. Nome/cognome del Referente Regionale Osservatorio Nazionale Screening

3. Indirizzo e-mail:

4. N. telefono

5. In riferimento ai programmi regionali di screening oncologico, attualmente nella sua regione si attua lo **screening per la diagnosi del tumore del polmone**?:

SI (compilare la "Sezione A")

NO (compilare la "Sezione B")

Sezione A

a) Fornire gli estremi degli atti normativi regionali di indirizzo all'implementazione del programma di screening.

b) Quale programma di screening è implementato?

Descrivere sinteticamente il modello/programma di screening implementato (popolazione target, tecnologia diagnostica utilizzata, modalità e tempi di esecuzione)

(massimo 1000 parole)

c) Per la **presa in carico** dei pazienti identificati mediante lo screening, sono attivi in regione centri clinico/assistenziali di riferimento?

SI

NO

Se "SI", specificare quali sono i centri clinici/assistenziali e di cosa si occupano

(massimo 1000 parole)

Se "NO", indicare l'alternativa offerta ed eventualmente presso quale/i centro/i clinico/i di riferimento extraregionale/i viene indirizzato il paziente per il quale è avvenuta la conferma diagnostica e sulla base di quali accordi o protocolli di intesa interregionali o interaziendali sono formalizzate queste collaborazioni o

(massimo 1000 parole)

d) Nella sua regione, è a conoscenza di attività di screening svolte in contesti circoscritti come: (è possibile segnare più risposte)

Progetto Pilota (specificare):

<input type="checkbox"/>	Sperimentazione clinica (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interregionale (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interaziendale(<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Altro (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Non sono a conoscenza

GRAZIE PER LA CORTESE COLLABORAZIONE

Sezione B

e) In regione è in corso una valutazione sull'opportunità di attuare un tale programma di screening?

SI NO

*Se "SI", illustrare gli attuali orientamenti regionali e riferimenti programmatori
(massimo 1000 parole)*

f) Nella sua regione, è a conoscenza di attività di screening svolte in contesti circoscritti come:
(è possibile segnare più risposte)

<input type="checkbox"/>	Progetto Pilota (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Sperimentazione clinica (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interregionale (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interaziendale(<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Altro (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Non sono a conoscenza

GRAZIE PER LA CORTESE COLLABORAZIONE

Appendice 5 - Scheda rilevazione indagine conoscitiva (trial italiani)

Screening oncologico per la diagnosi del tumore al polmone in Italia

1. Denominazione progetto:	<input type="text"/>
2. Ente/struttura proponente	<input type="text"/>
3. Enti/strutture collaboratori	<input type="text"/>
4. Nome/cognome compilatore	<input type="text"/>
5. Ruolo del compilatore all'interno del progetto	<input type="text"/>
6. Indirizzo e-mail:	<input type="text"/>
7. N. telefono	<input type="text"/>

Informazioni sul progetto

g) Il progetto/studio è registrato nella banca dati ClinicalTrials.gov?

<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Se "SI" indicare anche il numero di registrazione (NCT) NCT: _____	Se "NO" indicare dove è registrato _____

h) ALLEGARE PROTOCOLLO DI RICERCA e FLOW CHART DEL PERCORSO DI SCREENING ADOTTATO NEL PROGETTO

Indicare rispetto alle seguenti variabili se ci sono state variazioni rispetto al protocollo di ricerca

<input type="checkbox"/>	Anno inizio progetto:
<input type="checkbox"/>	Inizio reclutamento (intervento attivo)
<input type="checkbox"/>	Fine reclutamento (intervento attivo)
<input type="checkbox"/>	Anni di follow up per singolo paziente reclutato:
<input type="checkbox"/>	Anno fine progetto:
<input type="checkbox"/>	Confronti principali indagati nei bracci randomizzati
<input type="checkbox"/>	Popolazione target
<input type="checkbox"/>	Outcome principale.....

Outcome secondari.....
Altro (indicare)

i) Sono stati rilevati dati di costo del programma di screening?

SI NO NO, ma ricavabili retrospettivamente

Se "SI" o "ricavabili retrospettivamente" specificare quale modello di costo è stato adottato (massimo 1000 parole)

Risultati

a) Descrizione popolazione arruolata

	Casi	Controllo
- Arruolati di cui maschi		
- Range età		
- Età media		
- Età mediana		

b) Dati di outcome

	Casi	Controllo
- Mortalità a 5 anni (o raggiunta finora)		
- prevalenza		
- casi incidenti		
- casi prevalenti		
- casi stadio I;		
- Effetti collaterali (specificare)		
- Falsi positivi		
- Falsi negativi		
- Irradiazioni accidentali		

c) Dati di costo

	Casi	Controllo
--	------	-----------

Indicare le tipologie di costo rilevate/rilevabili		

Altre informazioni

a) è a conoscenza di attività di screening svolte in contesti circoscritti in Italia:
(è possibile segnare più risposte)

<input type="checkbox"/>	Progetto Pilota (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Sperimentazione clinica (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interregionale (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Accordo/protocollo di intesa interaziendale(<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Altro (<i>specificare</i>):
<input type="checkbox"/>	Non sono a conoscenza

Note aggiuntive

GRAZIE PER LA CORTESE COLLABORAZIONE